Next Level PLUS

# GUIDELINE & BOOK REVIEW







به انضمام سؤالات پرانترنی، دستیاری، ارتقاء، بورد داخلی، پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش تا اردیبهشت ماه ۹۶

رفرانس جدید

۱۳۹۶

# گوارش و کبد

هاریسون ۲۰۱۵ ـ سیسیل ۲۰۱۶

گردآورنده: دکتر کامران احمدی
مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول
مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷

| | | |
|---|---|---|
| سرشناسه | : | احمدی، کامران، |
| عنوان و نام پدیدآور | : | گوارش و کبد هاریسون ۲۰۱۵ - سسیل ۲۰۱۶/گردآورنده کامران احمدی. |
| مشخصات نشر | : | تهران: فرهنگ فردا، ۱۳۹۶. |
| مشخصات ظاهری | : | ۱۷۰ص.: مصور(رنگی)، جدول(رنگی)، نمودار(رنگی). ؛ ۲۲ × ۲۹ س‌م. |
| فروست | : | Guideline & book review Next Level Plus |
| شابک | : | ۶۰۰۰۰۰ ریال: ۴-۴۳-۸۰۱۷-۹۶۴-۹۷۸ |
| وضعیت فهرست نویسی | : | فیپا |
| یادداشت | : | کتاب حاضر بر اساس کتابهای "Harrison's principles of internal medicine, 19th ed, 2015" و کتاب "Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of medicine, 9th ed, 2016" است. |
| عنوان دیگر | : | اصول طب داخلی هریسون. |
| عنوان دیگر | : | مبانی طب داخلی سسیل. |
| موضوع | : | گوارش -- اندام‌ها -- بیماری‌ها |
| موضوع | : | Digestive organs -- Diseases |
| موضوع | : | کبد -- بیماری‌ها |
| موضوع | : | Liver -- Diseases |
| موضوع | : | گوارش -- اندام‌ها -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی) |
| موضوع | : | Digestive organs -- Diseases -- Examinations, questions, etc. (Higher) |
| موضوع | : | کبد -- بیماری‌ها -- آزمون‌ها و تمرین‌ها (عالی) |
| موضوع | : | Liver -- Diseases -- Examinations, questions, etc. (Higher) |
| شناسه افزوده | : | هریسون، تنسلی‌راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸م. اصول طب داخلی هریسون |
| شناسه افزوده | : | سسیل، راسل‌لافایت، ۱۸۸۱ - ۱۹۶۵ م. مبانی طب داخلی سسیل |
| رده بندی کنگره | : | RC۸۰۱/الف۳گ۹ ۱۳۹۶ |
| رده بندی دیویی | : | ۶۱۶/۳ |
| شماره کتابشناسی ملی | : | ۴۷۵۳۲۷۶ |


## گایدلاین گوارش و کبد
## *Guideline & Book Review*


**گردآورنده:** دکتر کامران احمدی
**ناشر:** فرهنگ فردا
**حروفچینی:** مؤسسه فرهنگی-انتشاراتی احمدی
**صفحه‌آرایی:** مؤسسه فرهنگی-انتشاراتی احمدی
**گرافیک:** محسن پورحسین
**لیتوگرافی:** خجسته
**چاپ و صحافی:** خجسته
**نوبت چاپ:** اول- تابستان ۹۶
**تیراژ:** ۱۰۰۰ جلد
**بهاء:** ۶۰۰۰۰ تومان
**شابک:** ۴-۴۳-۸۰۱۷-۹۶۴-۹۷۸



خیابان سهروردی شمالی- بالاتر از چهارراه مطهری- پلاک ۳۱۷- طبقه همکف
مؤسسه فرهنگی- انتشاراتی احمدی

۸۸۴۲۷۰۸۸- ۸۸۴۴۴۲۱۷- ۸۸۴۴۴۲۱۶
۸۸۴۵۴۷۸۷- ۸۸۴۵۵۰۴۱

آدرس سایت: www.kaci.ir

# فهرست

# Next Level PLUS

## مقدمه ای که حتماً خوانده شود

### معرفی نسل جدید گایدلاین ها

در سال ۱۳۹۵؛ گایدلاین ها دچار تغییرات بنیادین گردید و اینجانب دست به تغییرات مهم در جهت ارتقاء کیفی و علمی این مجموعه زدم. این تغییرات را می‌توان در ۳ بخش زیر توضیح داد.

### ۱ چرا عنوان این مجموعه به Next level plus تغییر یافت؟

تصمیم گرفته شد نکات مهم پاتولوژی رابینز، فارماکولوژی کاتزونگ ترور، دستورالعمل‌های کشوری و اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران به انتهای هر فصل اضافه شود (Plus) ؛ اما این اقدام چه محاسنی دارد.

الف) دانشجویان هر فصل را که مطالعه می‌نمایند با نکات مهم پاتولوژی، فارماکولوژی، دستورالعمل‌های کشوری و اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع آشنا می‌شوند و از همان ابتدا این مطالب را چند بار دوره می‌کنند.

ب) با اضافه شدن نکات مهم پاتولوژی و فارماکولوژی و مطالعه همزمان با درس داخلی به درک هر چه بهتر مطالب داخلی کمک قابل توجهی می‌شود.

ج) در بسیاری از دانشگاه‌های کشور در دوره فیزیوپاتولوژی هنگام تدریس هریک از کورس‌های داخلی به طور همزمان پاتولوژی و فارماکولوژی همان مباحث تدریس و امتحان گرفته می‌شود؛ این اقدام کمک بسیار شایان توجهی به دانشجویان دوره فیزیوپاتولوژی می‌نماید.

د) لازم به ذکر است که مطالعه این نکات دانشجویان و پزشکان را بی‌نیاز از مطالعه گایدلاین‌های پاتولوژی، فارماکولوژی و اپیدمیولوژی نمی‌نماید و حتماً باید این کتب هم به صورت جداگانه مطالعه شوند.

ه) نکته بسیار مهم این است که ممکن است در بعضی از موارد از جمله موارد مربوط به شایع‌ترین‌ها در کتب مختلف اختلافاتی وجود داشته باشد؛ به همین دلیل اکیداً توصیه می‌شود در هنگام مطالعه توجه داشته باشید که اگر یک سؤالی در مباحث داخلی آمد پاسخش یک چیز می‌شود ولی اگر همین سؤال در پاتولوژی بیاید ممکن است پاسخ آن چیز دیگری بشود. به عنوان مثال در کتاب سسیل ۲۰۱۶ شایعترین کانسر ریه "آدنوکارسینوم" عنوان گردیده است حال آنکه شایع‌ترین سرطان ریه در ایران "SCC" می‌باشد به همین دلیل پاسخ این سؤال در درس داخلی "آدنوکارسینوم" و در درس اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران "SCC" می‌باشد.

### ۲ صفحه بندی جدید و خواندن بسیار راحت‌تر گایدلاین‌ها

الف) در صفحه‌بندی جدید گایدلاین‌ها "فونت" حروف و کلمات درشت‌تر و "فاصله سطرها" بیشتر گردیده است تا خواندن کتاب راحت‌تر و لذت‌بخش‌تر شود. لذا اگرچه سعی گردیده است که حجم مطالب در گایدلاین‌های جدید کمتر شود و مطالب دسته‌بندی شده‌تر ارائه شوند ولی به علت درشت‌تر شدن فونت و افزایش فاصله سطرها، چیزی در حدود ۱۰٪ به صفحات کتاب اضافه گردیده است.

ب) صفحه به صفحه نسل جدید گایدلاین‌ها در محیط "صفحه‌آرایی ایندیزاین" طراحی گردیده است که جلوه‌ای بسیار زیبا و در عین حال ساده به کتاب داده است.

### ۳ اضافه شدن سؤالات پرانترنی (تمام قطب‌های کشور)، دستیاری، ارتقاء و بورد

الف) همانگونه که مستحضر هستید در طی ۲ سال اخیر امتحان پرانترنی در ۱۰ قطب و به صورت مجزا برگزار می‌شود و از طرفی آشنایی با سؤالات قطب‌های کشوری بسیار مهم بوده به طوری که در درس زنان بیش از ۸۰٪ سؤالات دستیاری اردیبهشت ۹۵ عیناً و یا تقریباً شبیه به سؤالات پرانترنی قطب‌های مختلف کشور بود؛ به همین دلیل سؤالات پرانترنی تمام قطب‌های کشور به صورت مجزا در هر بخش آورده شده‌اند که هم به فهم مطالب کمک می‌کنند و هم به درس خواندن افراد عمق می‌دهند.

ب) گروهی از افراد به اضافه شدن سؤالات ارتقاء و بورد در داخل گایدلاین‌های سه درس داخلی، اطفال و جراحی انتقاد می‌نمایند؛ در صورتی که اگر به سؤالات پرانترنی و دستیاری سال‌های اخیر توجه کنید بسیاری از سؤالات آزمون‌های پرانترنی و دستیاری مشابه سؤالات ارتقاء و بورد این رشته‌ها هستند؛ به همین دلیل اهمیت این سؤالات بسیار زیاد است.

ج) ذکر این نکته خالی از لطف نیست که شاید ۳۰٪ از حجم گایدلاین‌ها اختصاص به سؤالات پرانترنی، دستیاری، ارتقاء و بورد دارد. لذا حجم مطالب اصلی گایدلاین‌ها کاملاً منطقی می‌باشد واز طرفی کسانی که گایدلاین مطالعه می‌کنند در حقیقت به طور همزمان سؤالات پرانترنی، دستیاری، ارتقاء و بورد را هم مطالعه می‌کنند یعنی صرفه‌جویی بسیار زیاد در وقت؛ ولیکن بسیاری ازداوطلبان بدون توجه به این مطلب فقط به تعداد صفحات کتاب نگاه می‌کنند. به عبارت دیگر در نسل جدید گایدلاین‌ها با مطالعه یک کتاب در حقیقت فرد ۵ کتاب را به صورت همزمان مطالعه نموده است. در نسل جدید گایدلاین‌ها سعی شده است تمام آنچه شما خواسته‌اید را انجام دهیم تا بیشتر از گذشته از این مجموعه استفاده ببرید.

دکتر کامران احمدی

تابستان ۹۶

# افتخاری ۳ باره


ن والقلم و ما یسطرون

برادر ارجمند جناب آقای دکتر کامران احمدی

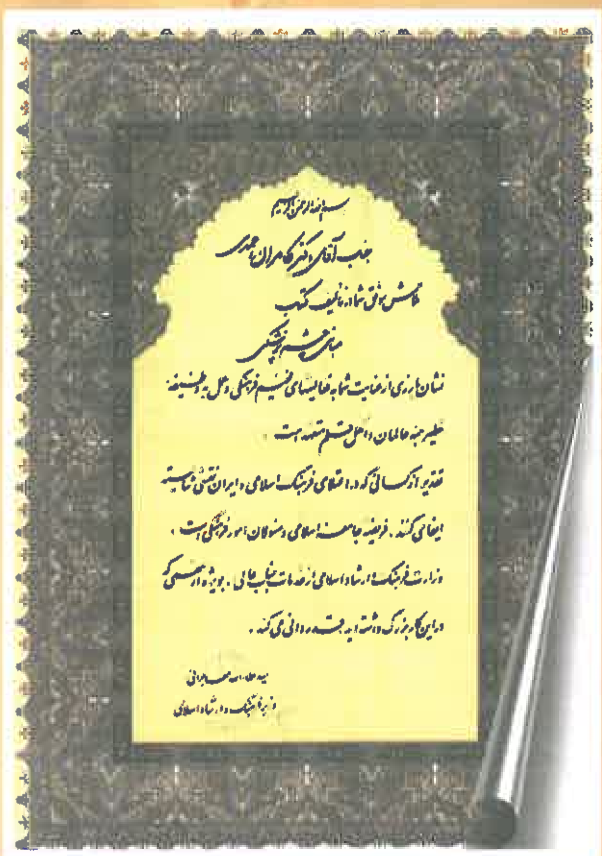
پیشرفت و آبادانی میهن عزیزمان مرهون تلاش و همت مردان و زنانی است که
بی‌ادعا، علم و عمل و تعهد و تفکر خود را در خدمت اعتلای نام ایران اسلامی قرار داده‌اند
تألیف و انتشار کتابهای دانشگاهی مصداق بارز این تلاش‌ها می‌باشد، بدینوسیله

لوح سپاس

به پاس قدردانی از تلاش و همت والایتان در عرصه فرهنگ و دانش و نشر کتب
علوم پزشکی به حضورتان تقدیم می‌گردد

دکتر مسعود حبیبی
رئیس جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
آبان ماه ۱۳۸۹

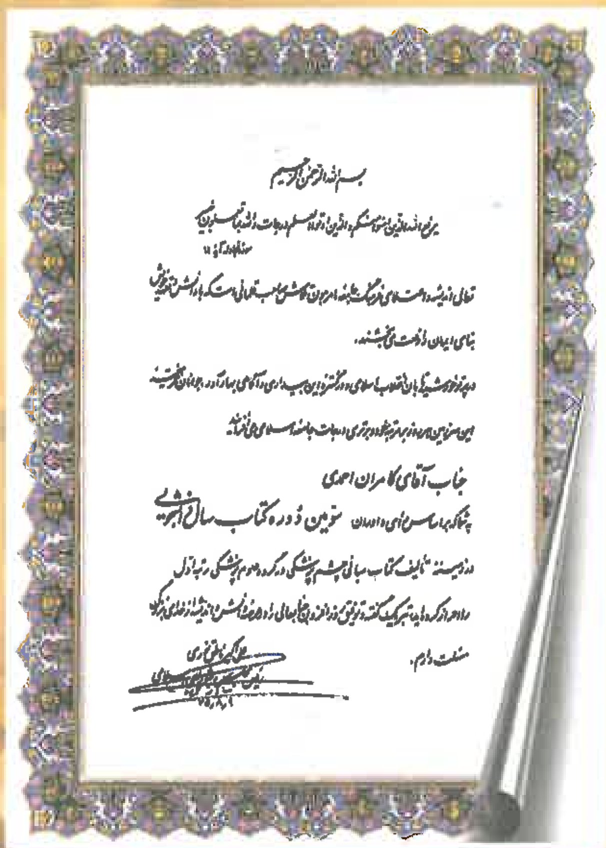
لوح سپاس سال ۱۳۸۹


بسم الله الرحمن الرحیم

جناب آقای دکتر کامران احمدی
تلاش موفق شما در تألیف کتاب
مبانی چشم پزشکی
نشان بارزی از عنایت شما به فعالیتهای فخیم فرهنگی و عمل به وظیفه
خطیر جمع عالمان و اهل قلم متعهد است
قدردانی از کسانی که در اعتلای فرهنگ اسلامی و ایران نقش شایسته
ایفا می‌کنند، فریضه جامعه اسلامی و مسئولان امور فرهنگی است،
وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی از خدمات جنابعالی، به ویژه از سعی که
در این کار بزرگ داشته‌اید قدردانی می‌کند.

سید عطاءالله مهاجرانی
وزیر فرهنگ و ارشاد اسلامی

کتاب سال جمهوری اسلامی ایران سال ۱۳۷۷


بسم الله الرحمن الرحیم

یرفع الله الذین آمنوا منکم والذین اوتوا العلم درجات والله بما تعملون خبیر
سوره مجادله آیه ۱۱

تعالی اندیشه‌ها و همت‌های فرهنگ بالنده امروزین کوشش صاحب قلمانی است که با دانش و تعهد خویش
بناهای ایمان و ذهنیت می‌بخشند.
در پرتو خورشید تابان انقلاب اسلامی و در گستره این بیداری و آگاهی بهارآور، جوانان فرهیخته
این مرز و بوم به عرصه‌های جدید و برتری درجات جامعه اسلامی می‌افزایند.

جناب آقای کامران احمدی
پیشگام برجسته ... سومین دوره کتاب سال دانشجویی
در زمینه "تألیف کتاب مبانی چشم پزشکی" در گروه علوم پزشکی رتبه اول
را احراز کرده‌اید، ضمن تبریک، توفیق روزافزون جنابعالی را در عرصه دانش و اندیشه و زندگی برای شما
مسئلت دارم.

کتاب سال دانشجویی سال ۱۳۷۵

# ۲۴ سالِ پر افتخار

- تألیف بیش از ۶۵۰ عنوان کتاب پزشکی دانشگاهی
- پایه‌گذاری روش‌های نوین آموزش پزشکی در ایران
- ایجاد سبکی جدید در تألیف کتب آموزش پزشکی
- برگزیده شدن دکتر کامران احمدی در سال‌های ۷۵ و ۷۷ به عنوان مؤلف برگزیده کتاب سال
- اهداء لوح سپاس سال ۱۳۸۹ جهت تألیف کتب دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور به دکتر کامران احمدی
- انتشار بیش از یک میلیون جلد از مجموعه کتب AOM
- انتشار بیش از ۳ میلیون جلد GuideLine
- ارتقاء کیفیت آموزش پزشکی در ایران با تألیف گایدلاین‌های تمام رنگی Next Level Plus
- تألیف مجموعه Question Bank سطر به سطر
- برگزاری کلاس های حضوری و مکاتبه ای دستیاری و پرانترنی
- تقدیم بیش از ۶۰۰۰ رزیدنت تخصصی به کشور عزیزمان ایران از بین شرکت کنندگان کلاس‌های حضوری و مکاتبه ای دستیاری
- مشاوره های آموزشی به پزشکان، دانشجویان پزشکی و فارغ التحصیلان خارج از کشور
- برگزاری آزمون‌های رقابتی کشوری جهت آمادگی امتحانات دستیاری و پرانترنی (Q & A Series)
- انتشار CDهای صوتی آموزشی دستیاری و پرانترنی
- مشاوره و برنامه ریزی جهت ادامه تحصیل در خارج از کشور به همراه تألیف کتاب
- شرایط ادامه تحصیل گروه پزشکی در خارج از کشور
- برنامه ریزی برای تألیف چندین مجموعه کتب کاربردی در آینده ای نزدیک

اما تلاش همچنان ادامه خواهد داشت ...

# ۱ سوءجذب

سیسیل ۲۰۱۶

## آنالیز آماری فصل ۱

✧ درصد سوالات فصل ۱ در ۱۹ سال اخیر: ۱٪

✧ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱ـ بیماری سیلیاک، ۲ـ سوءجذب و نحوه برخورد با آن و به‌ویژه الگوریتم ۳-۱، ۳ـ جدول ۱-۱

## سوءجذب

### تعریف

بیشتر مواد غذایی در **طول روده کوچک** جذب می‌شوند. استثناء مهم این مطلب جذب **ویتامین B12 و کلسترول** است که فقط در **ایلئوم ترمینال** جذب می‌شود.

**چربی‌ها و ویتامین‌های محلول در چربی (A، K، E، D)** بیشتر در **ژژونوم** جذب می‌گردند. چربی نباید بیشتر از ۳۵٪ از رژیم غذایی را تشکیل دهد چرا که ریسک بیماری‌های قلبی ـ عروقی، چاقی و بعضی از کانسرها را بالا می‌برد. ۵۵٪ رژیم غذایی باید از کربوهیدرات‌ها و ۱۵٪ از پروتئین تامین شود.

### مکانیسم‌های سوءجذب

جذب در سه مرحله صورت می‌گیرد، مرحله لومنی، مرحله مخاطی و مرحله انتقال

▣ **مرحله لومنی:** هضم به کمک آنزیم‌های پانکراس به‌ویژه لیپاز، کولیپاز و تریپسین انجام می‌شود. لذا پانکراتیت مزمن موجب سوءجذب چربی و پروتئین می‌شود. کمبود نمک‌های صفراوی هم سبب سوءجذب چربی می‌شود.

▣ **مرحله مخاطی:** بیماری‌های مخاطی از علل شایع‌تر سوءجذب هستند این اختلالات عبارتند از:

۱ـ بیماری‌های منتشر روده کوچک مانند بیماری **سیلیاک یا بیماری کرون**

۲ـ کاهش سطح جذبی روده **پس از رزکسیون یا انفارکتوس روده کوچک**

۳ـ بیماری‌هایی که موجب کاهش جذب مخاطی می‌شوند مثل **کمبود لاکتاز یا آبتالیپوپروتئینمی**

▣ **مرحله انتقال:** پس از جذب، مواد غذایی از طریق سیستم وریدی یا لنفی از روده خارج می‌شوند. لذا انسداد وریدی مزانتریک، لنفانژکتازی یا انسداد لنفاوی ناشی از بدخیمی یا بیماری‌های انفیلتراتیو مثل بیماری ویپل موجب سوءجذب می‌شود.

### تظاهرات بالینی

علائم بالینی سوءجذب غالباً **غیراختصاصی** می‌باشند. **تغییر عادات اجابت مزاج (اکثراً اسهال)** و **کاهش وزن** از علائم اولیه هستند. علائم و نشانه‌های ناشی از **کمبود مواد غذایی** در مراحل بعدی ظاهر می‌شوند.

۱ـ سوءجذب **پروتئین‌ها** منجر به **تحلیل‌رفتن عضلات بدن همراه با ادم** می‌شود.

۲ـ سوءجذب **ویتامین (فولات و B12)** و **آهن** باعث **آنمی و خستگی** می‌شود.

۳ـ سوءجذب **ویتامین K (طولانی‌شدن PT و INR)** باعث تمایل به **خونریزی (اکیموز)** می‌شود.

۴ـ سوءجذب **چربی‌ها** منجر به مدفوع حجیم و چرب **(استئاتوره)** می‌شود.

۵ـ سوءجذب **کربوهیدرات** منجر به **نفخ، دیستانسیون شکم و اسهال آبکی** می‌شود.

### تشخیص

هنگامی که سوءجذب مطرح می‌شود، تست‌های خونی برای اندازه‌گیری **آلبومین، کاروتن، کلسیم، سطح اسیدفولیک و PT** انجام می‌شود. آزمایش‌هایی که از نظر بالینی بیشتر مفید هستند و در تشخیص سوءجذب به کار می‌روند در ذیل شرح داده شده‌اند:

▣ **آنالیز چربی مدفوع:** ساده‌ترین روش برای مشخص کردن چربی مدفوع **رنگ‌آمیزی یک قطره از مدفوع با سودان** می‌باشد. روش **رنگ‌آمیزی سودان** بر روی اسمیر مدفوع، **حساسیت اندکی** دارد اما **ساده و سریع** است. روش **اندازه‌گیری کمی چربی مدفوع**، حساس‌تر است.

● **اندازه‌گیری کمی دفع چربی:** مقدار چربی دفع شده در مدفوع به طور طبیعی نباید از **۶ گرم در روز** بیشتر باشد. روش اندازه‌گیری کمی چربی مدفوع، **علت سوءجذب چربی** را مشخص نمی‌کند. این تست سخت و غیراختصاصی است.

▣ **تست‌های مربوط به عملکرد قسمت برون‌ریز پانکراس:**

**آسپیراسیون محتویات دئودنوم** بهترین روش عملکرد بخش برون‌ریز پانکراس است، ولیکن بسیار وقت‌گیر و تهاجمی است و فقط در مراکز فوق تخصصی قابل انجام است. سنجش آنزیم‌های مدفوع **(الاستاز مدفوع)** آزمون ساده‌ای است که برای تشخیص **نارسایی پانکراس متوسط تا شدید** به کار برده می‌شود.

**نکته‌ای بسیار مهم:** **کلسیفیکاسیون پانکراس** در CT-Scan یا عکس ساده شکم دلالت بر **پانکراتیت مزمن** دارد.

**توجه:** MRCP و ERCP غیرطبیعی بودن آناتومی مجرا را نشان می‌دهند.

▣ **بیوپسی روده کوچک:** بیوپسی از مخاط روده کوچک یک تست تشخیصی کلیدی برای بیماری‌هایی است که فاز سلولی جذب را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بیوپسی روده کوچک در بعضی موارد تشخیصی و در موارد دیگر

**جدول ۱-۱. موارد استفاده از بیوپسی روده کوچک در سوءجذب**

| اغلب تشخیصی است | غیرطبیعی است اما تشخیصی نمی‌باشد |
|---|---|
| • بیماری ویپل | • اسپروی سیلیاک |
| • آمیلوئیدوز | • اسکلروز سیستمیک |
| • آنتریت ائوزینوفیلیک | • آنتریت ناشی از رادیاسیون |
| • لنفانژکتازی | • سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها |
| • لنفوم اولیه روده | • اسپروی تروپیکال |
| • ژیاردیا | • بیماری کرون |
| • آگاماگلوبولینمی | |
| • آبتالیپوپروتئینمی | |
| • ماستوسیتوز | |

پیشنهاد کننده احتمال تشخیص است **(جدول ۱-۱)**.

**مثال:** بیوپسی روده کوچک **در کدام یک از سندرم‌های سوءجذب یافته تشخیصی قطعی (Diognostic) دارد؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) بیماری سیلیاک
ب) Bacterial overgrowth
ج) لنفانژکتازی
د) بیماری کرون

**توضیح:** با توجه به **جدول ۱-۱**

الف ب د

**مثال:** در کدام یک از بیماری‌های زیر **نمونه‌برداری روده باریک** در زمینه **بررسی سوءجذب تشخیصی نمی‌باشد؟**

*(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) کرون
ب) آمیلوئیدوز
ج) ویپل
د) ژیاردیوز

ب ج د

**▣ یافته‌های تصویربرداری**

۱ـ الگوی باریمی اختصاصی در سیلیاک شامل **قوس‌های روده با دیواره نازک و متسع (Thin Wall) می‌باشد (۱۰۰٪ امتحانی).**

۲ـ **آندوسکوپی کپسولی** یک روش غیرتهاجمی برای مشاهده مستقیم مخاط روده کوچک می‌باشد. البته در بیماران مشکوک به **تنگی** به علت ریسک گیرافتادن کپسول باید از آندوسکوپی کپسولی اجتناب نمود.

**▣ تست D-گزیلوز:** D-گزیلوز یک مونوساکارید ۵ کربنی است که از مخاط روده به طریق انتشار غیرفعال عبور می‌کند. در این تست بیمار ۲۵ گرم دی‌گزیلوز مصرف می‌نماید و ادرار ۵ ساعت بعد جمع‌آوری می‌شود. در افراد طبیعی بیشتر از ۴/۵ گرم D-گزیلوز (مساوی یا بیشتر از ۲۰٪ مقدار خورده شده) در ادرار ۵ ساعته وجود دارد. تست D-گزیلوز، **عملکرد جذبی و سطح جذب مخاطی** را مشخص می‌کند و نشان‌دهنده **جذب مخاطی** است.

**نکته:** در صورت وجود **رشد بیش از حد باکتری‌ها**، این تست می‌تواند غیرطبیعی شود **(سوءجذب کاذب)** اما ممکن است بعد از درمان با آنتی‌بیوتیک طبیعی گردد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**نکته:** در شرایط زیر آزمایش D-گزیلوز ممکن است **مثبت کاذب** شود **(۱۰۰٪ امتحانی):**

**الف) اختلال در فانکشن دفعی کلیه**

**ب) ادم شدید محیطی**

**ج) آسیت**

**د) گاسترو پارزی**

**مثال:** نتایج D-xylose test **در کدام یک از موارد ذیل طبیعی است؟**

*(دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)*

الف) Bacterial Overgrowth
ب) Chronic Pancreatitis
ج) Ascites
د) Massive Perpheral edema

الف ج د

**▣ جذب ویتامین B12:** جذب ویتامین B12 شامل مراحل زیر است:

۱ـ اتصال ویتامین B12 به **پروتئین R بزاق**

۲ـ هیدرولیز پروتئین R در اثر پروتئاز پانکراس در دئودنوم و اتصال **فاکتور داخلی** به ویتامین B12. فاکتور داخلی توسط **سلول‌های پاریتال معده** ترشح می‌شود و در **دئودنوم** به ویتامین B12 متصل می‌گردد.

۳ـ جذب کمپلکس ویتامین B12- فاکتور داخلی توسط رسپتورهای اختصاصی در **ایلئوم ترمینال**.

**نکته:** عدم وجود فاکتور داخلی (آنمی پرنیشیوز، رزکسیون معده)، نارسایی پانکراس، رشد بیش از حد باکتری‌ها و رزکسیون ایلئوم یا بیماری کرون منجر به **سوءجذب ویتامین B12** می‌شوند.

**▣ تست شیلینگ:** تست شیلینگ (با استفاده از ویتامین B12 نشاندار با مواد رادیواکتیو به عنوان مارکر) برای شناسایی علل کمبود ویتامین B12 به کار می‌رود و چندین مرحله دارد:

۱ـ **مرحله اول:** در این مرحله بعد از تزریق یک آمپول **۱۰۰۰ میکروگرمی ویتامین B12 غیرنشاندار (جهت اشباع ذخیره کبدی)**، بیمار ۰/۵ میکروگرم ویتامین B12 نشاندار با مواد رادیواکتیو را می‌خورد و سپس ادرار وی برای بررسی فعالیت رادیواکتیو جمع‌آوری می‌شود. کمبود ماده رادیواکتیو در ادرار، سوءجذب ویتامین B12 را مطرح می‌نماید.

۲ـ **مرحله دوم:** چنانچه در مرحله اول سوءجذب تشخیص داده شود، در این مرحله آزمایش با خوردن **ویتامین B12 همراه با فاکتور داخلی** تکرار می‌شود. چنانچه پس از انجام مرحله دوم تست شیلینگ، دفع ادراری ماده نشاندار رادیواکتیو اصلاح شود، بیمار مبتلا به **آنمی پرنیشیوز** می‌باشد.

۳ـ **مرحله سوم:** اگر پس از انجام مرحله دوم، سوءجذب همچنان باقی بماند، برای بیمار یک دوره کوتاه **آنتی‌بیوتیک خوراکی** تجویز می‌شود و تست تکرار می‌گردد. اصلاح میزان دفع ماده نشاندار در ادرار، **رشد بیش از حد باکتری‌ها** را اثبات می‌کند.

۴ـ **مرحله چهارم:** اگر نتیجه تست کماکان غیرطبیعی بماند، آنزیم‌های پانکراسی خوراکی داده می‌شوند و تست تکرار می‌گردد؛ اصلاح سوءجذب حاکی **از نارسایی پانکراس** می‌باشد.

۵ـ در نهایت در صورت شکست تمام این مداخلات، **بیماری ایلئوم یا فقدان پروتئین ترانس کوبالامین** با سایر تست‌های تشخیصی معلوم می‌شود.

**▣ تست‌های تنفسی:** این آزمایش بر اساس اندازه‌گیری **گازهای تنفسی** از قبیل هیدروژن، متان و $Co_2$ (ناشی از اثر باکتری‌ها بر روی مواد موجود در دستگاه GI) می‌باشد. به طور مثال، **هیدروژن هوای بازدمی** در بیماران مبتلا به **کمبود دی‌ساکاریداز** و همچنین مبتلایان به **رشد بیش از حد باکتری‌ها** پس از مصرف کربوهیدرات‌های خاص (لاکتوز) افزایش می‌یابد **(شکل ۱-۱)**.

اندازه‌گیری کربن رادیواکتیو (کربن ۱۴) در $Co_2$ هوای بازدمی در بررسی **سوءجذب چربی‌ها، اسیدهای صفراوی و رشد بیش از حد باکتری‌ها** ($^{14}$C-xylose) کاربرد دارد.

## چگونگی برخورد با بیمار مشکوک به سوءجذب

۱ـ بهترین و دقیق‌ترین تست برای سوءجذب چربی، **آنالیز ۷۲ ساعته چربی مدفوع** است؛ از آنجایی که این تست سخت و دشوار است، تست جانشین برای استئاتوره، **انجام کیفی آنالیز وجود چربی در مدفوع (رنگ‌آمیزی سودان) و کاروتن سرم** می‌باشد (شکل ۲-۱).

۲ـ در صورت طبیعی بودن میزان چربی مدفوع، ممکن است اختلال سوءجذب بیمار منحصر به یک **کربوهیدرات خاص** باشد که اگر علائم اولیه شامل **کرامپ، نفخ و اسهال** باشد باید به آن توجه کرد. شایع‌ترین نمونه سوءجذب کربوهیدرات، **عدم تحمل لاکتوز** می‌باشد که آزمون‌های اختصاصی شامل **تست تحمل لاکتوز خوراکی و اندازه‌گیری هیدروژن در هوای بازدمی** (حساس‌تر و اختصاصی‌تر) است.

**یادآوری:** اندازه‌گیری هیدروژن در هوای بازدمی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین آزمون جهت عدم تحمل لاکتوز می‌باشد.

۳ـ وجود **شکاف اسمزی (Osmotic Gap)** در آب مدفوع بیشتر به نفع **علت غذایی (تا ترشحی)** اسهال مرتبط با **اسیدهای چرب دارای زنجیره کوتاه یا کربوهیدرات‌های هضم نشده** می‌باشد. شکاف اسمزی با فرمول زیر محاسبه می‌شود:

**شکاف اسمزی (OG) = اسمولالیته پلاسما - ۲($Na^+$ + $K^+$ مدفوع)**

**نکته:** آدنوم ویلوس کولون جزء علل اسهال ترشحی است.

۴ـ بعد از تشخیص سوءجذب چربی **(بیشتر از ۶ گرم در ۲۴ ساعت یا مثبت شدن تست کیفی چربی مدفوع و کاهش کاروتن سرم)** باید **تست جذب ـ ترشح D- گزیلوز** صورت پذیرد. در صورت طبیعی بودن تست D-گزیلوز، **بیماری مخاطی منتشر غیرمحتمل است و سوءهضم (Maldigestion)** به علت **نقص آنزیم‌های پانکراس یا اسیدهای صفراوی** مطرح می‌گردد. سابقه مصرف زیاد الکل با حملات قبلی پانکراتیت، به نفع پانکراتیت مزمن می‌باشد. در صورت شک به بیماری پانکراس باید **CT-Scan** انجام شود.

۵ـ در صورت غیرطبیعی بودن دفع ادراری D-گزیلوز ممکن است **تست هیدروژن هوای بازدمی** را برای تشخیص **رشد بیش از حد باکتری‌ها** انجام داد. اگر رشد بیش از حد باکتری‌ها وجود نداشت، باید **بیوپسی از مخاط** گرفته شود **(جدول ۱-۱)**. همچنین در برخی موارد، **بررسی‌های رادیولوژیک روده باریک با باریم** ممکن است مفید باشد.

۶ـ اگر همچنان تشخیص نامشخص باقی بماند، باید **انگل‌ها** مانند عفونت روده باریک با **ژیاردیا لامبلیا یا آسکاریازیس** مجرای پانکراسی (شایع‌تر در کشورهای توسعه نیافته) مورد توجه قرار گیرند که نیازمند **آزمایش دقیق مدفوع** از نظر تخم انگل، خود انگل یا بررسی‌های آنتی‌ژنی مدفوع می‌باشد.

۷ـ گاهی **یک دوره درمان آزمایشی (در موارد درمان‌پذیر)** شامل رژیم غذایی بدون گلوتن جهت بیماری سیلیاک، تجویز آنزیم‌های پانکراس برای نارسایی برون‌ریز پانکراس، مترونیدازول برای عفونت ژیاردیا لامبلیا یا آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در موارد شک به رشد بیش از حد باکتری‌ها صورت می‌گیرد.

**مثال:** در خانم ۴۵ ساله‌ای با شکایت **اسهال طولانی مدت، کرامپ شکمی و دفع بیش از حد گاز**، بررسی مدفوع از نظر چربی نرمال می‌باشد. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

**CBC: Normal, Stool Exam: WBC: Negative**

**RBC: Negative, Serum Caroten: Normal**



شکل ۱-۱. تست هیدروژن تنفسی

**ESR: Normal**

**مناسب‌ترین قدم بعدی در بررسی بیمار فوق کدام است؟**

*(پرانترنی ـ شهریور ۸۷)*

الف) تست دی‌گزیلوز
ب) تست تنفسی هیدروژن
ج) تست شیلینگ
د) تست تنفسی با کربن ۱۴

**مثال:** بیماری با سابقه سه ماه اسهال، **کاهش وزن** و **آنمی فقرآهن** مراجعه نموده است. سابقه جراحی شکم و درد شکم ندارد. سابقه مصرف الکل را نمی‌دهد. در بررسی مدفوع، دفع **چربی بیشتر از حد نرمال** گزارش شده است. عکس ساده و CT-Scan شکم نرمال بوده است. **تست D-Xylose غیرطبیعی است**. بهترین اقدام بعدی کدام است؟

*(پرانترنی ـ شهریور ۹۱)*

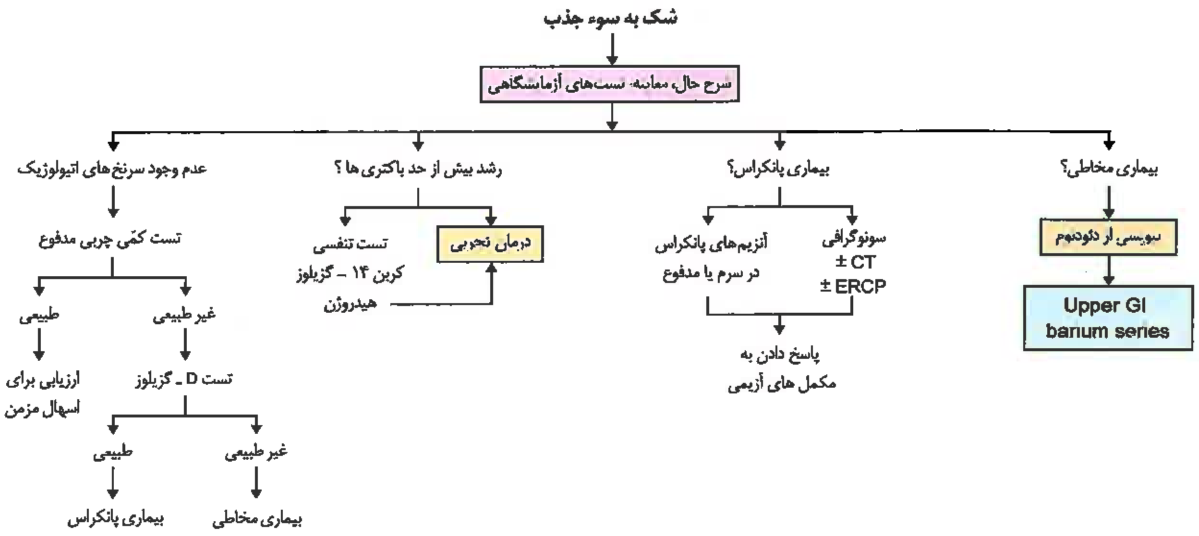
الف) حذف گلوتن از رژیم غذایی
ب) انجام تست تنفسی هیدروژن
ج) تجویز آنزیم‌های پانکراس
د) انجام ERCP

## اسپروی سیلیاک (اسپروی غیرگرمسیری، انتروپاتی ناشی از حساسیت به گلوتن)

**تعریف و پاتوژنز:** ویژگی کاراکتریستیک بیماری سیلیاک، آسیب مخاط روده است که به دلیل تخریب **ایمونولوژیک** توسط **گلوتن** در کسانی که از لحاظ **ژنتیکی** مستعد آن هستند، بوجود می‌آید. در افراد مستعد از لحاظ ژنتیکی، مصرف گلوتن (در گندم [دارای گلیادین]، **جو و چاودار** یافت می‌شود) منجر به آغاز **پاسخ ایمنی سلولی** می‌شود که در نهایت باعث **تخریب مخاط روده** (به ویژه در **پروگزیمال روده**) می‌شود.

**اپیدمیولوژی:** شیوع سیلیاک در بستگان بیمار حدود ۱۰٪ می‌باشد. سیلیاک با HLA-DQ8 و HLA-DQ2 **(آنتی‌ژن کلاس HLA II)** ارتباط قوی دارد.

**نکته:** **آنزیم ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG)**، ممکن است نقش اتوآنتی‌ژن




شکل ۲-۱. نحوه برخورد با بیمار مشکوک به سوءجذب (۱۰۰٪ امتحانی)

را در اسپروی سیلیاک ایفاء کند (۱۰۰٪ امتحانی).

▣ **علائم بالینی:** سیلیاک می‌تواند با علائم **سوءجذب** تظاهر یابد. سیلیاک ممکن است به صورت **تظاهرات آتیپیک و غیراختصاصی گوارشی** (مانند: نفخ، اسهال مزمن با یا بدون استئاتوره، دفع گاز زیاد، عدم تحمل لاکتوز یا کمبودهای یک Micronutrient مانند **آنمی فقرآهن**) و یا **علائم غیرگوارشی** (مانند: افسردگی، خستگی، درد مفاصل، استئوپروز و استئومالاسی) تظاهر پیدا کند **(شکل ۳-۱ و ۴-۱)**.

▣ **بیماری‌های همراه (۱۰۰٪ امتحانی):** بیماری سیلیاک ممکن است با بیماری‌های زیر همراهی داشته باشد:

**۱ـ درماتیت هرپتی‌فورم**

**۲ـ دیابت نوع I**

**۳ـ بیماری‌های اتوایمیون تیروئید**

**۴ـ کمبود انتخابی IgA**

▣ **تشخیص:** آندوسکوپی فیبرواپتیک یا کپسولی ممکن است یافته‌های تیپیک **پرزهای پهن و صاف** را نشان دهند. به کمک آندوسکوپی فیبرواپتیک می‌توان **بیوپسی** هم تهیه نمود. بهترین تست جهت تشخیص قطعی سیلیاک، **بیوپسی روده** است. تغییرات پاتولوژیک در نمونه حاصل از بیوپسی روده به صورت طیفی از **شکل طبیعی پرزها همراه با افزایش پلاسماسل‌ها و لنفوسیت‌های مخاطی (ضایعه اینفلتراتیو) تا آتروفی نسبی یا کامل پرزها** مشاهده می‌گردند. به نکات زیر توجه کنید: **(شکل ۵-۱ و ۶-۱)**

**۱ـ پاسخ بالینی به رژیم غذایی فاقد گلوتن** تشخیص سیلیاک را **قطعی** می‌نماید و در افراد بالغ نیازی به تکرار بیوپسی جهت تایید بهبودی بافتی نمی‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**۲ـ تست‌های سرولوژیک خونی مثل آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلیادین، آنتی‌اندومیزیال و رتیکولین جهت غربالگری بیماران با علائم آتیپیک یا بستگان بدون علامت بیماران مفید می‌باشند.**

۳ـ از آنجایی که آنزیم ترانس‌گلوتامیناز بافتی (tTG) نقش اتوآنتی‌ژن را در اسپروی سیلیاک ایفاء می‌کند، لذا سنجش **Anti-tTG** نقش مهمی در




شکل ۳-۱. استئاتوره

تشخیص سیلیاک دارد (۱۰۰٪ امتحانی).

**۴ـ الگوی باریمی اختصاصی در سیلیاک شامل قوس‌های روده با دیواره نازک و متسع (Thin Wall) مطرح‌کننده سیلیاک می‌باشد (۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ **درمان:** تنها درمان بیماری سیلیاک رعایت جدی **رژیم غذایی بدون گلوتن برای تمام عمر** است. مکمل‌های غذایی (به ویژه **آهن، ویتامین‌ها و کلسیم**) برای اصلاح کمبودها باید مصرف شوند. **پاسخ بالینی به درمان ممکن است ظرف چند هفته مشاهده شود.**

▣ **پیش‌آگهی:** **پیش‌آگهی** درازمدت با رعایت رژیم غذایی **عالی** است؛ اما ممکن است **افزایش اندکی در بروز بدخیمی‌ها** به خصوص **لنفوم** مشاهده گردد.

**مثال:** در بررسی بیماری که با **اسهال مزمن** و **کاهش وزن** مراجعه نموده است، مدفوع ۲۴ ساعته حاوی **۱۰ گرم چربی** بوده است. در مرحله بعدی تست دی-گزایلوز انجام شده که **غیرطبیعی** بوده است، در بررسی رادیولوژیک روده باریک **Thin Wall** و **لوپ‌های روده متسع** بوده‌اند. تشخیص احتمالی کدام



شکل ۴-۱. سوءجذب در بیماری سیلیاک ممکن است چندین سال بدون علامت باقی بماند. سیلیاک در این خانم در ۳۲ سالگی تشخیص داده شد. وزن این خانم از سایر اعضاء خانواده‌اش کمتر بود که حاکی از سوءجذب از ابتدای کودکی می‌باشد. درهنگام تشخیص وزن ایشان ۴۸kg بود و از استئاتوره و آنمی رنج می‌برد.

است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۸۵)*

الف) نارسایی مزمن پانکراس
ب) سیلیاک
ج) کمبود لاکتاز
د) کمبود نمک‌های صفراوی

الف ج د

**مثال:** در غربالگری افراد فامیل بدون علامت فرد مبتلا به **بیماری سیلیاک** کدام روش توصیه می‌شود؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۹۱)*

الف) بررسی HLA DQ2 و HLA DQ8
ب) بیوپسی از روده باریک
ج) تست درمانی با حذف گلوتن از رژیم غذایی
د) بررسی سرولوژیک Anti-endomyosial Antibody

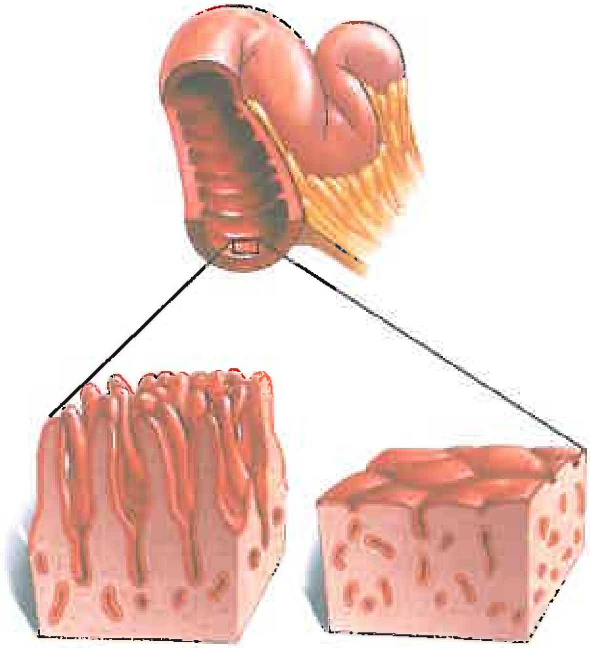
الف ب ج

**مثال:** بیمار خانم ۳۴ ساله با **اسهال** گاهگاهی از ۶ ماه پیش، مراجعه نموده است؛ در آزمایشات **آنمی فقرآهن** دارد در معاینه **ضایعات پاپولووزیکولر** در ناحیه آرنج دارد. کدام تشخیص بیشتر مطرح می‌باشد؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) ویپل
ب) کرون
ج) سیلیاک
د) اسپرو تروپیکال

الف ب د

**مثال:** خانم ۲۱ ساله با **لاغری، اسهال مزمن و رنگ پریدگی** مراجعه نموده است. در بررسی‌های انجام شده، بیمار آنمی فقرآهن و استئومالاسی دارد.




شکل ۵-۱. نمای میکروسکوپی مخاط روده؛ در افراد طبیعی پرزهای روده باریک طبیعی هستند ولی در بیماری سیلیاک آتروفی پرزهای روده مشاهده می‌شود.

آزمایش مدفوع نرمال است. مناسب‌ترین اقدام تشخیصی کدام است؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) الکتروفورز پروتئین‌های سرم
ب) کلونوسکوپی
ج) آنتی‌بادی اندومیزیال
د) CT-Scan شکم و لگن

الف ب د

**مثال:** آقای ۳۵ ساله‌ای با شکایت از مدفوع آبکی از حدود ۶ ماه گذشته به درمانگاه مراجعه کرده است. برای ایشان آندوسکوپی فوقانی انجام شده که در نمونه‌برداری از بخش دوم دئودنوم پاتولوژیست تشخیص به نفع **بیماری سیلیاک** را گزارش کرده است. اقدام صحیح بعدی کدام است؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) رژیم فاقد گلوتن و بیوپسی مجدد از دئودنوم
ب) انجام کولونوسکوپی
ج) عکس‌برداری از روده کوچک با ماده حاجب
د) رژیم فاقد گلوتن و پیگیری علایم بالینی بیمار

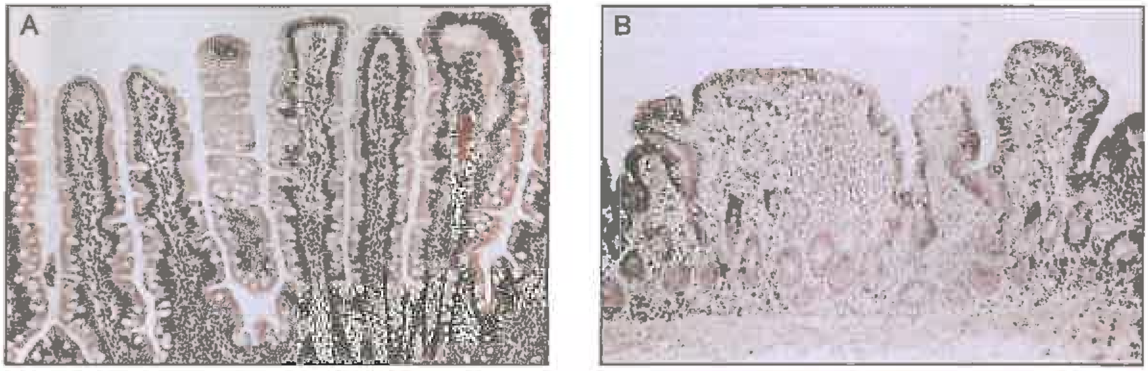
الف ب ج

**مثال:** مصرف کدام ماده غذایی در **بیماری سیلیاک** مجاز است؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) گندم
ب) برنج و ذرت
ج) چاودار
د) جو

الف ج د

**مثال:** دانش‌آموز ۱۷ ساله به علت **اسهال و نفخ شکم و آنمی میکروسیتیک** از ۶ ماه قبل مراجعه کرده است؛ در آزمایش مدفوع RBC، WBC و قطرات چربی




شکل ۶-۱. بررسی میکروسکوپیک بیوپسی ژژنوم در حالت طبیعی و در بیمار مبتلا به سیلیاک. شکل B مخاط و پرزهای ژژنوم را در بیماری سیلیاک نشان می‌دهد؛ در شکل A پس از رژیم غذایی فاقد گلوتن، مخاط و پرزهای ژژنوم برجسته و به حالت طبیعی برگشته‌اند.

**دیده نشده است. ولی دفع ادراری D-Xylose کاهش یافته است. یک دوره درمان آنتی‌بیوتیکی موثر نبوده است. قدم بعدی در این بیمار کدام است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) چک الاستاز مدفوع

ب) آسپیراسیون اثنی‌عشر جهت کشت

ج) چک Anti tTG و بیوپسی روده باریک

د) CT-Scan پانکراس با کنتراست وریدی و خوراکی

الف ب ج د

## سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها

■ **پاتوژنز:** رشد بیش از حد باکتری‌ها از طریق چند مکانیسم می‌تواند به سوءجذب و اسهال منجر شود: ۱ـ **دکنژوگاسیون نمک‌های صفراوی** که سبب سوءجذب چربی‌ها می‌شود، ۲ـ **ضایعات موضعی آنتروسیت‌ها** در سطح مخاط روده، ۳ـ **استفاده از مواد غذایی** (مانند: مصرف ویتامین B12 توسط گرم منفی‌ها یا کرم ماهی دیفیلوبوتریوم لاتوم)، ۴ـ **ترشح آب و الکترولیت** توسط تولیدات متابولیسم باکتری‌ها.

■ **بیماری‌های مرتبط با رشد بیش از حد باکتری‌ها:** مهمترین عوامل در حفظ استریلیسیته نسبی دستگاه گوارش، **اسید معده، حرکات پریستالتیسم و IgA** می‌باشند. **اختلالات حرکتی** (اسکلرودرمی، آمیلوئیدوز، دیابت) یا **اختلالات آناتومیک** (قوس‌های کور، انسداد، دیورتیکولوز ژژنوم) که منجر به **استاز دستگاه گوارش** می‌شوند همچنین **آکلریدی** (ناشی از گاستریت آتروفیک، درمان جراحی زخم پپتیک یا حذف ترشح اسید هیدروکلریک از طریق دارو)، **نارسایی پانکراس و سندرم نقص ایمنی** (مثل هیپوگاما گلوبولینمی) با رشد بیش از حد باکتری‌ها ارتباط دارند؛ اما به ندرت منجر به استاتوره بالینی می‌گردند.

■ **تشخیص**

۱- کشت مستقیم مایع آسپیره شده از ژژنوم، **قطعی‌ترین تست تشخیصی** است (اما تهاجمی و ناراحت کننده است).

۲- **تست تنفسی $^{14}$C-Xylose** آزمونی دقیق و حساس است؛ هرچند **تست تنفسی هیدروژن بعد از خوردن گلوکز** حساسیت و اختصاصیت **کمتری** دارد ولیکن ساده‌تر است.

۳- به جای انجام آزمون‌های تشخیصی می‌توان **یک دوره درمان تجربی (Empiric) با آنتی‌بیوتیک** انجام داد (بسیار مهم).

۴- اگر در یک بیمار **سطح کوبالامین کاهش و سطح فولات سرم افزایش یافته باشد**، سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها مطرح می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

■ **درمان:** **درمان اختصاصی** در بعضی موارد مانند رفع انسداد توسط جراحی کاربرد دارد. **آنتی‌بیوتیک‌های موثر بر ارگانیسم‌های هوازی و بی‌هوازی روده‌ای** در درمان نقش دارند. دوره آنتی‌بیوتیک‌تراپی شامل یک دوره **۷ تا ۱۰ روزه** یا در بعضی بیماران **درمان متناوب (یک هفته در هر ۴ هفته)** یا حتی **درمان مداوم** می‌باشد. **تتراسایکلین، تری‌متوپریم ـ سولفامتوکسازول یا مترونیدازول** (هرکدام در ترکیب با **سفالوسپورین‌ها یا کینولون**) آنتی‌بیوتیک‌های موثری هستند.

**مثال:** آقای ۹۰ ساله به علت **آنمی مگالوبلاستیک** تحت بررسی قرار گرفته است. در آزمایشات انجام شده **سطح ویتامین B12 کمتر از نرمال بود و اسید فولیک سرم و گلبول قرمز بالاتر از حد طبیعی است**. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۱)*

الف) بیماری سیلیاک
ب) نارسایی پانکراس
ج) رشد بیش از حد باکتری
د) لنفانژکتازی روده‌ای

الف ب ج د

**مثال:** آقای ۳۲ ساله که سال پیش لاپاراتومی شده است با شکایت اسهال غیرخونی و نفخ شکم از ۳ ماه قبل مراجعه کرده است. **Hb=12 و MCV=114** می‌باشد. **سطح سرمی Vit B12 پایین اما سطح سرمی فولات بالاست**. بیوپسی از دئودنوم کاهش ویلوس و التهاب خفیف را نشان می‌دهد. مناسب‌ترین اقدام کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ مرداد ماه ۹۴)*

الف) چک Anti tTG IgA
ب) CT-Scan شکم و لگن
ج) شروع آنتی‌بیوتیک
د) چک گاسترین سرم

الف ب ج د

## درمان با ایجاد سوءجذب

در مبتلایـان به بیماری‌هـای قلبی و چاقی می‌تـوان جهت کاهش چربی و BMI، سـوءجذب عمدی ایجاد نمـود. داروهایی که به ایـن منظور به کار می‌روند، عبارتند از:

۱- رزین‌های متصل شـونده به اسـیدهای صفراوی مانند کلستیرامین و کلستیپول

۲- مهارکننده‌های لیپاز مانند Orlistat و Ezetimibe

درمان جراحی شـامل برداشـتن قسـمتی از معده همراه با ایجاد درجاتی از بای‌پـس روده باریـک موجـب کاهـش وزن قابـل ملاحظه‌ای می‌شـود. مکانیسـم‌هایی که جراحـی موجب کاهش وزن می‌شـود، عبارتنـد از: الف) سوءجذب، ب) رسوب مواد غذایی، ج) احساس سیری



## یادم باشد که:

۱- **کلسیفیکاسیون پانکراس** در CT-Scan یا عکس ساده شکم حاکی از **پانکراتیت مزمن** است.

۲- **تست D-گزیلوز** برای بررسی **جذب مخاطی** است.

۳- علل مثبت کاذب تسـت D-گزیلـور عبارتند از: **الـف)** اختلال در فانکشن دفعی کلیه، **ب)** ادم شدید محیطی، **ج)** آسیت، **د)** گاستروپارزی

۴- اندازه‌گیـری **هیـدروژن در هـوای بازدمـی** حسـاس‌ترین و اختصاصی‌ترین آزمون جهت **عدم تحمل لاکتوز** می‌باشد.

۵- **آنتی‌بـادی ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG)** و **دیواره نازک و متسـع روده (Thin wall)** به نفع بیماری سلیاک است.

۶- تسـت‌های سـرولوژیک خونی مثل **آنتی‌بادی‌هـای آنتی‌گلیادین، آنتی‌اندومیزیـال و رتیکولین** جهـت غربالگری بیماری سـلیاک با علائم **آتیپیک** یا **بستگان بدون علامت بیماران** مفید می‌باشند.

۷- **درماتیت هرپتی فورم** به طور شـایع در همراهی با **بیماری سلیاک** مشاهده می‌شود.

۸- ارزشـمندترین تست جهت تشخیص قطعی سـلیاک، **بیوپسی روده** است.

۹- اگر در یک بیمار سـطح **کوبالامین کاهش** و سـطح **فولات سـرم افزایش** یافته باشد، **سندرم رشد بیش از حد باکتری‌ها** مطرح می‌شود.

یادداشت




## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- نمای بافت‌شناسی کاراکتریستیک بیماری سلیاک شامل **افزایش لنفوسـیت‌های T نـوع $CD8^+$ داخل اپی‌تلیالی به همراه لنفوسـیتوز داخل اپی‌تلیالی، هیپرپلازی کریپتی و آتروفی پرزها (Villous atrophy)** می‌باشد.

۲- تقریبـاً تمام مبتلایان به بیماری سـلیاک دارای **HLA-DQ2** یا **HLA-DQ8** هسـتند. فقـدان HLA-DQ2 یـا HLA-DQ8 در بیماران مشکوک به سلیاک ارزش پیشـگویی منفی بالایی دارد؛ به عبارت دیگر اگر در بیمار مشـکوک بـه سـلیاک، HLA-DQ2 و HLA-DQ8 منفی باشد، بیماری سلیاک تقریباً Rule out می‌شود.

۳- حسـاس‌ترین تست‌های سـرولوژیک برای تشـخیص بیماری سلیاک عبارتند از:

**الف)** آنتی‌بادی IgA برعلیه ترانس گلوتامیناز بافتی (Anti-tTG)

**ب)** آنتی‌بادی IgA یا IgG برعلیه گلیادین

۴- در مبتلایان به سـلیاک، شیوع کانسر افزایش می‌یابد. شایع‌ترین بدخیمی همراه با سلیاک **«لنفوم سلول T مرتبط با انتروپاتی»** می‌باشد.

۵- **آبتالیپوپروتئینمی** موجب سـوءجذب **چربی** می‌شـود. موتاسیون در **ژن پروتئین ناقل میکروزومی** سـبب اختلال در انتقـال لیپوپروتئین‌ها و اسـیدهای چرب آزاد می‌شـود. لذا **منوگلیسـریدها و تری‌گلیسریدها** در داخل **سـلول‌های اپی‌تلیال** تجمع می‌یابند. در بررسـی با میکروسـکوپ نوری، **تجمـع واکوئل‌های چربی در سـلول‌های اپی‌تلیـال روده کوچک** دیده می‌شـود که با رنگ‌آمیـزی اختصاصی مثـل **«Oil Red O»** به‌ویژه بعد از خوردن غذای چرب، کاملاً مشـخص می‌باشـند. در لام خونی این بیماران **گلبول‌های قرمز آکانتوسـیتیک (Spur cell)** مشـاهده می‌شـود. آبتالیپوپروتئینمـی در دوران کودکی ظاهر شـده و تظاهـرات آن عبارتند از: FTT، **اسـهال و اسـتئاتوره**. اختلال در جذب اسیدهای چرب ضروری موجب **کمبود ویتامین‌های محلول در چربی** می‌شود.

یادداشت

# ۲ اسهال و یبوست

هاریسون ۲۰۱۵

## آنالیزآماری سؤالات فصل ۲

- درصد سؤالات فصل ۳ در ۱۷ سال اخیر: ۱٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ نوع اسهال براساس نوع غذا مصرفی، ۲ـ اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد با Stool Exam، ۳ـ درمان اسهال، ۴ـ تشخیص انواع اسهال، ۵ـ علل یبوست (جدول مربوطه)، ۶ـ افتراق اسهال ترشحی از اسمزی، ۷ـ پیشگیری از اسهال در مسافران، ۸ـ نحوه برخورد با اسهال مزمن، ۹ـ نحوه برخورد با یبوست (به ویژه اندیکاسیون‌های کولونوسکوپی)، ۱۰ـ کولیت سودومامبرانو

## اسهال

**تعریف و اپیدمیولوژی:** اسهال به دفع مدفوع **مایع یا شکل نیافته با دفعات زیاد** اطلاق می‌شود. همچنین به وزن مدفوع **بیشتر از ۲۰۰ گرم در روز** اسهال گفته می‌شود. از نظر مدت، اسهال به سه دسته تقسیم می‌شود:

**۱ـ اسهال حاد (کمتر از ۲ هفته)**

**۲ـ اسهال پایدار (۴-۲ هفته)**

**۳ـ اسهال مزمن (بیشتر از ۴ هفته)**

**نکته:** با شرح حال و **معاینه فیزیکی دقیق** می‌توان اسهال کاذب و بی‌اختیاری مدفوع را از اسهال حقیقی افتراق داد.

دو حالت شایع که غالباً با دفع مدفوع کمتر از ۲۰۰ گرم در روز همراه می‌باشند و باید از اسهال افتراق داده شوند، عبارتند از: ۱ـ **اسهال کاذب** یا دفع مکرر حجم‌های کم از مدفوع که معمولا با احساس دفع فوری مدفوع از رکتوم ارتباط دارد و در سندرم روده تحریک‌پذیر یا پروکتیت دیده می‌شود. ۲ـ **بی‌اختیاری مدفوع**[1] که به خارج‌شدن غیرارادی محتویات رکتوم اطلاق می‌شود و غالباً در اثر **اختلالات عصبی عضلانی یا ناهنجاری‌های ساختمانی آنورکتال** ایجاد می‌شود.

**نکته:** با شرح حال و **معاینه فیزیکی دقیق** می‌توان اسهال کاذب و بی‌اختیاری مدفوع را از اسهال حقیقی افتراق داد.

**نکته:** **اسهال سرریزی (Overflow)** در بیمارانی که در آسایشگاه‌ها بستری هستند به علت **گیر افتادن مدفوع** روی می‌دهد. این نوع اسهال با **معاینه رکتوم** تشخیص داده می‌شود.

**مثال:** **بیمار خانم ۲۰ ساله با علائم درد در ناحیه تحتانی راست شکم همراه با حساسیت همان ناحیه، همراه با اسهال از حدود ۶ هفته قبل مراجعه کرده است. با توجه به طبقه بندی زمانی اسهال کدام مورد صحیح است؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۳ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) اسهال حاد  ب) اسهال مزمن

ج) اسهال پایدار  د) اسهال ترشحی

## اسهال حاد

**اتیولوژی:** از علل اسهال حاد می‌توان به **عوامل عفونی (معمولا همراه با تب، استفراغ و درد شکمی)، داروها، اثرات ناشی از مواد غذایی، مصرف سموم و ایسکمی** اشاره کرد. بیش از ۹۰٪ از موارد اسهال حاد دارای **علت عفونی** هستند.

**عوامل عفونی:** راههای اکتساب اسهال عفونی شامل **انتقال مدفوعی ـ دهانی، از طریق تماس مستقیم فردی یا به طور شایع‌تر از طریق مصرف غذا یا آب آلوده** می‌باشد. گروه‌های در معرض خطر اسهال عفونی عبارتند از:

- **مسافران:** E. coli انتروتوکسیژنیک یا Enteroaggregative، کامپیلوباکتر، شیگلا، آئروموناس، نوروویروس، کوروناویروس و سالمونلا و با شیوع کمتر ژیاردیا و سیکلوسپورا قادر به ایجاد اسهال در مسافران می‌باشند.

**نکته:** **زندگی در کمپ، پیاده سفر کردن و شناکردن در مناطق دورافتاده** فرد را به عفونت با **ژیاردیا** مستعد می‌سازد.

**نکته:** کسانی که به **روسیه** مخصوصاً شهر **سن‌پترزبورگ** سفر می‌نمایند در معرض **ژیاردیا** هستند. افرادی که به **نپال** مسافرت می‌کنند در معرض **سیکلوسپورا** می‌باشند.

**نکته:** کسانی که با **کشتی‌های تفریحی کروز** سفر می‌کنند مستعد گاستروآنتریت‌های ناشی از **ویروس Norovirus** هستند.

- **مصرف‌کنندگان غذاهای خاص:** اگر اسهال بلافاصله پس از خوردن غذا در رستوران، مهمانی و پیک‌نیک رخ دهد براساس نوع غذا می‌توان جرم عامل اسهال را تشخیص داد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱ـ **مصرف مرغ آلوده:** سالمونلا، کامپیلوباکتر و شیگلا

۲ـ **همبرگر خوب پخته نشده:** E-coli انتروهموراژیک (0157:H7)

۳ـ **برنج و دیگر غذاهای مجدداً گرم شده:** باسیلوس سرئوس

۴ـ **مایونز و کرم‌ها (خامه):** استافیلوکوک اورئوس، سالمونلا

۵ـ **تخم‌مرغ:** سالمونلا

۶ـ **غذاهای پخته نشده (خام) یا پنیر:** لیستریا

۷ـ **غذاهای دریایی (به خصوص خوردن خام آنها):** سالمونلا، ویبریو و هپاتیت A

**توجه:** همکاران گرامی یکی از مواردی که همواره مورد توجه سؤالات گوارش بوده است، همین مطالب بالا بوده است که در صورت ایجاد اسهال بعد از خوردن هر یک از مواد غذایی فوق، عامل آن کدام یک از پاتوژن‌های گفته شده است.

- **افراد دارای نقص ایمنی:** افراد با نقص ایمنی اولیه **(مثل کمبود IgA، بیماری گرانولوماتوز مزمن و هیپوگاماگلوبولینمی متغیر شایع)** یا ثانویه **(ایدز، پیری، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی)** در معرض خطر ابتلاء به اسهال می‌باشند.

1- Fecal incontinence

**جدول ۱-۲ . علائم بالینی همراه با اسهال حاد براساس پاتوژن عامل اسهال**

| پاتوبیولوژی / عامل پاتوژن | دوره کمون | استفراغ | درد شکم | تب | اسهال |
|---|---|---|---|---|---|
| **▣ تولید کننده‌های توکسین** | | | | | |
| ● توکسین از پیش ساخته شده<br>باسیلوس سرئوس، استافیلوکوک اورئوس<br>کلستریدیوم پرفرینژنس | ۱-۸ ساعت<br>۸-۲۴ ساعت | ±۳-۴ | +۱-۲ | +۰-۱ | +۳-۴، آبکی |
| ● انتروتوکسین<br>ویبریو کلرا، E-Coli انتروتوکسیژنیک، کلبسیلا پنومونیه، آئروموناس | ۸-۷۲ ساعت | ±۲-۴ | +۱-۲ | ±۰-۱ | ±۳-۴، آبکی |
| **▣ اتصال به روده (Enteroadherent)** | | | | | |
| Enteropathogenic E-Coli<br>Enteroadherent E-Coli<br>ژیاردیا<br>کریپتوسپوریدیوم<br>کرم‌ها | ۱-۸ روز | +۰-۱ | +۱-۳ | ±۰-۲ | +۱-۲، آبکی، خمیری |
| **▣ تولید کننده سیتوتوکسین** | | | | | |
| کلستریدیوم دیفیسیل | ۱-۳ روز | +۰-۱ | +۳-۴ | ±۱-۲ | +۱-۳، معمولاً آبکی، گاهاً خونی |
| Hemorrhagic E-Coli | ۱۲-۷۲ ساعت | +۰-۱ | +۳-۴ | +۱-۲ | +۱-۳، اول آبکی است ولی به سرعت خونی می‌شود |
| **▣ ارگانیسم‌های مهاجم** | | | | | |
| ● التهاب خفیف<br>روتاویروس و نوروویروس | ۱-۳ روز | ±۱-۳ | ±۲-۳ | ±۳-۴ | ±۱-۳، آبکی |
| ● التهاب متغیر<br>سالمونلا، کامپیلوباکتر، آئروموناس، ویبریو پاراهمولیتیکوس، یرسینیا | ۱۲ ساعت تا ۱۱ روز | ±۰-۳ | ±۲-۴ | ±۳-۴ | ±۱-۴، آبکی یا خونی |
| ● التهاب شدید<br>شیگلا، Enteroinvasive E-Coli، آنتاموبا هیستولیتیکا | ۱۲ ساعت تا ۸ روز | ±۰-۱ | ±۳-۴ | ±۳-۴ | ±۱-۲، خونی |

**نکته:** در مبتلایان به نقص ایمنی، **پاتوژن‌های روده‌ای** معمولی سبب بروز اسهالی **شدیدتر و طولانی‌تر** نسبت به افراد طبیعی می‌شوند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** مبتلایان به **هموکروماتوز**، مستعد ابتلا به عفونت‌های روده‌ای مهاجم و کشنده **ویبریو و یرسینیا** می‌باشند و باید از **خوردن ماهی خام** پرهیز نمایند.

● **کودکانی که به مهدکودک می‌روند و اعضای خانواده‌هایشان:** این افراد در معرض خطر عفونت با **شیگلا، ژیاردیا، کریپتوسپوریدیوم و روتا ویروس** قرار دارند.

● **افراد مقیم در آسایشگاه‌ها و مراکز نگهداری:** شایع‌ترین عامل اسهال در این افراد **کلستریدیوم دیفیسیل است (۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۱-۲)**.

**در کسانی که سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک هم ندارند، کلستریدیوم دیفیسیل می‌تواند موجب اسهال شود.** در این موارد، افراد کلستریدیوم دیفیسیل را از جامعه کسب می‌کنند.

**توجه:** کلستریدیوم دیفیسیل منجر به **کولیت سودومامبرانو می‌شود.** **اسهال** شایع‌ترین علامت عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل است. کلستریدیوم دیفیسیل شایع‌ترین علت اسهال در **بیمارستان‌ها و مراکز نگهداری** است. علت آن را مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل **کلیندامایسین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها** می‌دانند. درمان این عارضه به صورت زیر است:

**الف) قطع آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی**

**ب) تجویز وانکومایسین یا مترونیدازول**

**▣ فیزیوپاتولوژی:** اسهال حاد عفونی می‌تواند به تظاهرات بالینی خاصی منجر گردد که در تشخیص کمک‌کننده است، این موارد عبارتند از:

**۱ ـ توکسین از پیش ساخته‌شده و انتروتوکسین:** سموم از پیش ساخته شده **باسیلوس سرئوس، استافیلوکوک اورئوس و کلستریدیوم پرفرینژنس و همچنین انتروتوکسین وبا و E. coli انتروتوکسیژنیک** قادر به ایجاد اسهال آبکی **شدید یا ترشح بیش از حد از روده کوچک** می‌باشند.

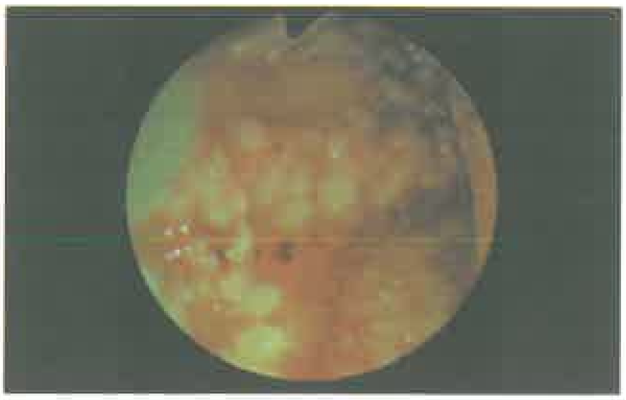
**نکته:** در این موارد، **اسهال همراه با استفراغ شدید با یا بدون تب چند ساعت پس از صرف غذا** مشاهده می‌شود.

**۲ ـ اتصال به روده (Enteroadherent):** E. coli انتروپاتوژنیک و Enteroadherent، ژیاردیا، کریپتوسپوریدیوم و کرم‌ها قادر به تولید **اسهال آبکی شدید با ترشح بیش از حد از روده کوچک** می‌باشند.

**نکته:** در این موارد، **استفراغ کمتر، نفخ و کرامپ شکمی شدیدتر و تب بالاتر** است.

**۳ ـ سیتوتوکسین و تهاجم:** کلستریدیوم دیفیسیل و E. coli انتروهموراژیک با تولید سیتوتوکسین و روتاویروس، نورواک، سالمونلا، کمپیلوباکتر، یرسینیا، شیگلا، E. coli Enteroinvasive و آمیب با تهاجم به روده سبب ایجاد **تب بالا و درد شدید شکمی** می‌شوند.

**نکته:** **باکتری‌های مهاجم و آنتاموبا هیستولیتیکا** اغلب باعث بروز **اسهال خونی یا دیسانتری** می‌شوند.



شکل ۱-۲ کولیت سودوممبرانو در مصرف‌کنندگان آنتی‌بیوتیک. عامل این بیماری کلستریدیوم دیفیسیل است.

**نکته:** یرسینیا با تهاجم به مخاط ایلئوم **ترمینال و ابتدای کولون** می‌تواند علائم **آپاندیسیت حاد** را تقلید کند و همچنین می‌تواند به **تیروئیدیت اتوایمیون، پریکاردیت و گلومرولونفریت** منجر شود.

**نکته:** آرتریت واکنشی یا سندرم رایتر (آرتریت، **اورتریت و کنژنکتیویت**) می‌تواند همراه یا متعاقب اسهال عفونی ناشی از **سالمونلا، کمپیلوباکتر، شیگلا و یرسینیا** رخ دهد.

**نکته:** E. coli انتروهموراژیک (0157:H7) و **شیگلا می‌توانند سبب بروز سندرم همولیتیک ـ اورمیک شوند. (۱۰۰٪ امتحانی)**

**نکته:** سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) بعد از **عفونت**، یکی از عوارض اسهال عفونی می‌باشد.

**سایر علل:** سایر علل اسهال حاد عبارتند از:

۱ـ داروها که شایع‌ترین آنها شامل **آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد آریتمی، داروهای ضدفشارخون، NSAIDs، ضدافسردگی‌های خاص، داروهای شیمی‌درمانی، برونکودیلاتورها، آنتی‌اسیدها و مسهل‌ها می‌باشند؛**

۲ـ **کولیت ایسکمیک** که در افراد بالای ۵۰ سال به صورت درد حاد قسمت تحتانی شکم بروز می‌کند و به دنبال آن اسهال آبکی و سپس خونی ایجاد می‌گردد؛

۳ـ مصرف سمومی مانند **حشره‌کش‌های ارگانوفسفره، آمانیتا، سایر قارچ‌ها، آرسنیک و سموم فرآورده‌های دریایی** می‌توانند موجب اسهال حاد شوند.

۴ـ **دیورتیکولیت**

۵ـ **بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)**

**نکته:** شایع‌ترین علت غیرعفونی اسهال حاد **عوارض جانبی داروهاست.**

**نکته:** در **کولیت ایسکمیک** علی‌رغم درگیری کولون چپ و سیگموئید، **رکتوم سالم می‌ماند.**

**مثال:** نزدیک به نیمی از دانشجویان دانشکده مهندسی به فاصله **یک تا سه ساعت بعد** از خوردن **ناهار** دچار تهوع، استفراغ و اسهال آبکی بدون تب شده‌اند. در بین عوامل زیر کدام یک در بروز اسهال در این دانشجویان محتمل‌تر است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۱)*

الف) Rotavirus  ب) Bacillus Cereus
ج) Vibrio Cholerae  د) Enterotoxigenic E. Coli

الف ج د

**مثال:** مرد ۲۴ ساله‌ای در جریان مسافرت به یکی از شهرهای جنوبی از **ساندویچ الویه** استفاده کرده است. **سه ساعت بعد** دچار حالت تهوع و استفراغ شده و ۸ ساعت بعد ضعف، تب خفیف ۳۷/۸°c و اسهال آبکی پیدا کرده است. آزمایش مدفوع WBC و RBC ندارد. با توجه به مراتب فوق کدام یک از عوامل زیر را مسئول اسهال بیمار می‌دانید؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۸۸)*

الف) استافیلوکوک اورئوس  ب) کلستریدیوم پرفرینجنس
ج) E.Coli انتروتوکسیکوژن  د) ویبریو کلرا

ب ج د

**مثال:** شایع‌ترین علت اسهال در بیماران بستری در **بیمارستان و آسایشگاه‌ها** کدام است؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) آمیباز  ب) شیگلا
ج) کلستریدیوم دیفیسیل  د) ژیاردیا

الف ب د

**مثال:** بیماری **۲ ساعت** پس از خوردن مقداری **برنج** دچار تهوع، استفراغ شدید و اسهال آبکی شده است. تب ندارد و شکم کمی دردناک است. محتمل‌ترین علت کدام یک از موارد زیر است؟

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۳)*

الف) آئروموناس  ب) Salmonella
ج) Bacillus cereus  د) Enterotoxigenic E-Coli

الف ب د

**مثال:** تمام اعضای یک خانواده، **دو ساعت** پس از مصرف **کیک خامه‌ای** دچار استفراغ و اسهال آبکی بدون خون شده اند. محتمل‌ترین علت ایجاد این مشکل چیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) استاف اورئوس  ب) باسیلوس سرئوس
ج) شیگلا  د) ویبریو کلرا

ب ج د

**مثال:** خانم ۷۰ ساله‌ای با شکایت **اسهال آبکی و غیر خونی** از ۲ هفته قبل مراجعه کرده است. سابقه فارنژیت در ۴ هفته قبل را می‌دهد که تحت درمان با **آموکسی سیلین** بوده است. در معاینه دهیدره نیست و علائم حیاتی و معاینه بیمار نرمال است. در آزمایشات انجام شده BUN، CBC و کراتینین نرمال و در آزمایش مدفوع RBC و WBC فراوان گزارش شده است. بهترین درمان این بیمار کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) مترونیدازول  ب) وانکومایسین وریدی
ج) سیپروفلوکساسین  د) لوپرامید

ب ج د

**مثال:** کدامیک از عوامل میکروبی ایجاد کننده اسهال می‌توانند با **تیروئیدیت اتوایمیون** و **گلومرولونفریت** همراه باشد؟

*(ارتقا داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۵)*

الف) شیگلا  ب) کامپیلوباکتر
ج) سالمونلا  د) یرسینیا

الف ب ج

## نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال حاد

■ **اسهال حاد:** بیشتر حملات اسهال حاد، خفیف و خودبه‌خود محدودشونده بوده و نیازی به انجام اقدامات تشخیصی یا درمان دارویی ندارند. نحوه برخورد با اسهال حاد در شکل ۲-۳ نشان داده شده است.

**نکته:** اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد (بررسی میکروب‌شناسی مدفوع یا Stool Exam) عبارتند از: (۱۰۰٪ امتحانی)

۱ـ اسهال شدید همراه با دهیدراتاسیون

۲ـ اسهال خونی آشکار (Gross)

۳ـ تب مساوی یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد

۴ـ مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک

۵ـ اسهال بیش از ۴۸ ساعت بدون بهبودی

۶ـ بروز موارد جدید اسهال در جامعه

۷ـ درد شدید شکمی در افراد بالای ۵۰ سال

۸ـ سن بیشتر یا مساوی ۷۰ سال

۹ـ وجود نقص ایمنی

**نکته:** در بیماران تبدار مبتلا به اسهال نسبتاً شدید در صورت وجود شرایط زیر می‌توان با تجویز تجربی (Empirical) آنتی‌بیوتیک‌ها از ارزیابی‌های تشخیصی صرف نظر کرد: ۱ـ وجود تعدادی لکوسیت در مدفوع یا افزایش سطح پروتئین‌های لکوسیتی در مدفوع (مثل کلپروتکتین)؛ ۲ـ اسهال همراه با خون Gross.

**نکته:** اساس تشخیص در اسهال عفونی حاد و شدید بررسی میکروب‌شناسی مدفوع[1] است.

■ **اسهال پایدار (Persistent):** از علل ایجاد اسهال پایدار می‌توان به ژیاردیا، کلستریدیوم دیفیسیل (به خصوص اگر قبلاً آنتی‌بیوتیک مصرف شده باشد)، آنتاموبا هیستولیتیکا، کریپتوسپوریدیوم، کمپیلوباکتر و سایر ارگانیسم‌ها اشاره کرد.

**نکته:** شایع‌ترین علت ایجاد اسهال پایدار ژیاردیا می‌باشد (۱۰۰٪ امتحانی).

**نکته:** در صورتی که آزمایش مدفوع کمکی به تشخیص عامل اسهال پایدار نکند، اقدام بعدی شامل انجام سیگموئیدوسکوپی Flexible همراه با بیوپسی دئودنوم و انجام آندوسکوپی فوقانی همراه با آسپیراسیون محتویات دئودنوم و بیوپسی دئودنوم می‌باشد.

**توجه:** اسهال برینرد (Brainerd)، نوعی اسهال با شروع ناگهانی است که حداقل ۴ هفته ادامه می‌یابد، اگرچه ممکن است ۱ تا ۳ سال نیز طول بکشد. این اسهال منشأ عفونی دارد. در این نوع اسهال ممکن است التهاب خفیف در قسمت دیستال روده کوچک یا پروگزیمال کولون یافت شود.

■ **بررسی‌های ساختاری:** اندیکاسیون‌های انجام سیگموئیدسکوپی، کولونوسکوپی یا CT-Scan شکم در بررسی اسهال عبارتند از: ۱ـ در بیماران مبتلا به اسهال پایدار و بدون ویژگی خاص جهت Rule out بیماری التهابی روده؛ ۲ـ به عنوان Approach اولیه در بیماران مشکوک به اسهال حاد غیرعفونی به علت کولیت ایسکمیک، دیورتیکولیت یا انسداد نسبی روده.

**مثال:** کدام یک از بیماران زیر که با اسهال حاد مراجعه نموده‌اند، اندیکاسیون بررسی ندارد؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۸۶)*

الف) خانم ۲۵ ساله با سابقه هپاتیت اتوایمیون که تحت درمان با آزاتیوپرین است.

ب) آقای ۷۵ ساله بدون سابقه بیماری که از روز قبل دچار اسهال شده است.

ج) آقای ۵۰ ساله که با اسهال آبکی، تب حدود 37.8°C و تنسموس از روز گذشته مراجعه کرده است.

د) آقای ۴۵ ساله بدون سابقه بیماری قبلی که با اسهال آبکی به مدت ۱ هفته و عدم بهبودی مراجعه کرده است.

الف | ب | [redacted] | د

**مثال:** مرد ۳۴ ساله‌ای با سابقه اسهال خونی با داروی Mesalazine به میزان 3g تحت کنترل بوده است. اکنون با عود اسهال خونی به تعداد ۶ بار در روز و تب ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد مراجعه کرده است. کدام اقدام زیر در ابتدا لازم است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۹۱)*

الف) افزایش دوز Mesalazine ب) کولونوسکوپی

ج) جراحی د) آزمایش مدفوع

الف | ب | ج | [redacted]

**مثال:** در کدام یک از موارد اسهال حاد زیر نیازی به بررسی بیشتر وجود ندارد؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) خانم ۴۰ ساله با درد شکم و درجه حرارت ۳۸/۷

ب) آقای ۸۰ ساله با اسهال آبکی و درجه حرارت ۳۷/۰

ج) آقای ۳۰ ساله با اسهال خونی و درجه حرارت ۳۷/۲

د) خانم ۲۰ ساله با اسهال آبکی و درجه حرارت ۳۷/۵

الف | ب | ج | [redacted]

## درمان

■ **جایگزینی مایع و الکترولیت:** در اسهال‌های خفیف، جایگزینی مایع به تنهایی برای درمان کفایت می‌کند. در موارد شدید باید به سرعت اقدام به جایگزینی محلول‌های قندی ـ الکترولیتی خوراکی (مایعات ایزواسمولار ورزشی) نمود.

۱ـ جایگزینی مایع و الکترولیت مهمترین مسئله در درمان تمام انواع اسهال حاد است.

۲ـ بیماران شدیداً دهیدراته مخصوصاً شیرخواران و افراد مسن احتیاج به مایع‌درمانی وریدی (IV) دارند.

۳ـ دهیدراتاسیون علت اصلی مرگ در اسهال حاد می‌باشد.

■ **داروهای ضداسهال:** در اسهال تقریباً شدید غیرخونی و فاقد تب می‌توان از داروهایی نظیر لوپرامید جهت کنترل علائم استفاده کرد (۱۰۰٪ امتحانی). تجویز بیسموت ساب‌سالیسیلات می‌تواند به کاهش استفراغ و اسهال منجر گردد.

**نکته:** از داروهایی نظیر لوپرامید نباید در دیسانتری تب‌دار استفاده کرد (۱۰۰٪ امتحانی).

**نکته:** تجویز بیسموت در مبتلایان به نقص ایمنی یا اختلالات کلیوی به علت خطر بروز آنسفالوپاتی کنترااندیکه است.

■ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** مصرف صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها در موارد خاص اسهال حاد می‌تواند شدت و دوره بیماری را کاهش دهد. بسیاری از پزشکان در دو مورد ذیل از درمان تجربی (بدون بررسی‌های تشخیصی) استفاده می‌کنند: ۱ـ اسهال

1- Microbiologic analysis of the stool

خونی تب‌دار (**دیسانتری تب‌دار**) با شدت متوسط تا شدید (**سیپروفلوکساسین ۵۰۰mg** دو بار در روز به مدت ۵-۳ روز)؛ ۲ـ موارد مشکوک به **ژیاردیا** (**مترونیدازول ۲۵۰mg** چهار بار در روز به مدت ۷ روز)

**نکته:** بیمارانی که باید بدون در نظر گرفتن کشف یا عدم کشف عامل اسهال تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گیرند، عبارتند از: **مبتلایان به نقص ایمنی، افراد دارای دریچه مصنوعی قلب، بیمارانی با پیوند عروقی اخیر و کهنسالان.**

**▣ پیشگیری از اسهال در مسافران (۱۰۰٪ امتحانی):** در بیمارانی که به مناطق پرخطر سفر می‌نمایند و در آنها خطر ابتلا به اسهال بالا می‌باشد باید پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک انجام شود. این افراد High risk عبارتند از:

**۱ـ افراد مبتلا به نقص ایمنی**

**۲ـ مبتلایان به IBD (بیماری‌های التهابی روده)**

**۳ـ مبتلایان به هموکروماتوز**

**۴ـ آکلریدری معده**

**توجه:** آنتی‌بیوتیک‌هایی که برای این مسافران استفاده می‌شوند، عبارتند از: **سیپروفلوکساسین، آزیترومایسین یا ریفاکسیمین (Rifaximin)**. با مصرف آنتی‌بیوتیک احتمال اسهال مسافران **۹۰٪ کم می‌شود.**

**توجه: ریفاکسیمین** برای بیماری‌های Invasive **مناسب نمی‌باشد** ولی جهت درمان **اسهال بدون عارضه مسافران** مفید است.

**توجه: بیسموت ساب سالیسیلات** می‌تواند میزان **اسهال مسافران** را **کم کند.**

---

**مثال:** مرد ۳۲ ساله‌ای مبتلا به **کولیت اولسرو** و با درگیری سراسر کولون (پان کولیت) با تجویز مزالازین و آزاتیوپرین تحت کنترل می‌باشد. وی قصد سفر زیارتی به **عراق** دارد. کدام یک از داروهای زیر را به عنوان اقدام پیشگیرانه در حین سفر به این بیمار توصیه می‌نمایید؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۸۹)*

الف) سیپروفلوکساسین　　ب) سفیکسیم

ج) یدوکینول　　د) کلیندامایسین

ب　ج　د

---

**مثال:** آقای ۲۸ ساله در مسافرت کاری، چهار ساعت بعد از صرف غذا دچار تهوع و استفراغ و درد شکم شده است و سپس ضعف و **اسهال آبکی** نیز به علایم اضافه شده است. **بیمار تب ندارد و دهیدراته نمی‌باشد.** کدام داروی زیر در این مرحله مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*

الف) کوتریموکسازول　　ب) یدوکینول

ج) لوپرامید　　د) سیپروفلوکساسین

الف　ب　د

---

**مثال:** جوان ۲۰ ساله از ۴ هفته قبل دچار درد شکم، تنسموس، دفع ۳ تا ۴ نوبت مدفوع شل همراه با **رگه‌های خون** شده است. همه اقدامات زیر برای بیمار مناسب می‌باشد، بجز: *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

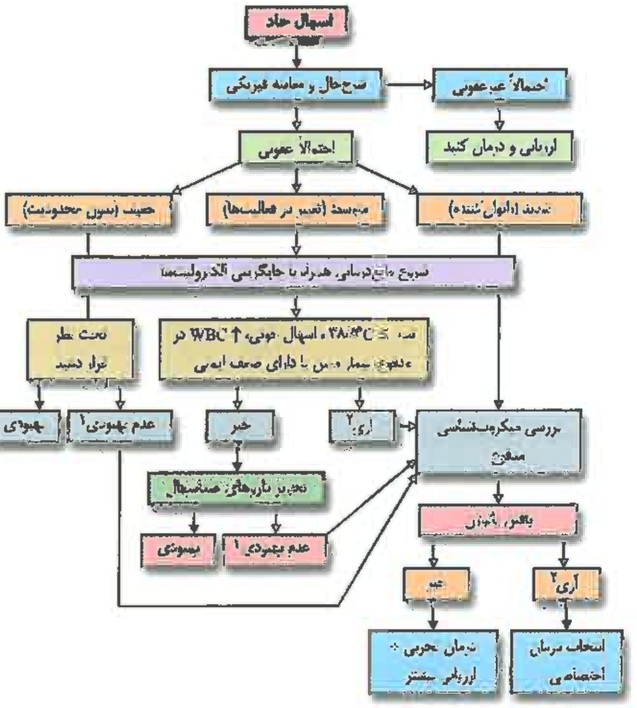
الف) کولونوسکوپی　　ب) آزمایش مدفوع

ج) شروع لوپرامید　　د) اصلاح آب و الکترولیت

الف　ب　د

---

**مثال:** خانم ۳۰ ساله مبتلا به **کرون** که تحت درمانی دارویی می‌باشد قصد سفر زیارتی به **کربلا** دارد. کدام یک از داروهای زیر توصیه می‌شود؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*




۱ـ قبل از ارزیابی، درمان تجربی با مترونیدازول را مدنظر قرار دهید.

۲ـ قبل از ارزیابی، درمان تجربی با کینولون را مدنظر قرار دهید.

**شکل ۲-۲.** درمان اسهال حاد

الف) سیپروفلوکساسین　　ب) مترونیدازول

ج) کلیندامایسین　　د) سفیکسیم

ب　ج　د

---

**مثال:** فردی قصد سفر به مناطق آلوده از نظر عفونت‌های روده‌ای با احتمال زیاد بروز اسهال را دارد. در کدام گروه زیر نیاز به **پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک** می‌باشد؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) مبتلایان به بیماری‌های التهابی روده

ب) زنان باردار

ج) افراد مسن بالاتر از ۷۰ سال

د) سنگ‌های صفراوی

ب　ج　د

## اسهال مزمن

**▣ تعریف:** اسهالی که **بیش از ۴ هفته** طول بکشد، نیاز به بررسی جهت Rule out بیماری جدی زمینه‌ای دارد. بیشتر علل اسهال مزمن برخلاف اسهال حاد غیرعفونی هستند.

**▣ اسهال ترشحی:** اختلال در انتقال مایع و الکترولیت از مخاط روده‌ها سبب بروز اسهال ترشحی می‌گردد. ویژگی کاراکتریستیک این نوع اسهال، **اسهال حجیم آبکی و بدون درد** بوده که با **روزه‌داری** نیز ادامه می‌یابد. در

اسهال ترشحی اسمولالیته مدفوع را **الکترولیت‌های طبیعی آندوژن بدن تشکیل** می‌دهند و لذا **شکاف اسمزی (Osmotic gap) در مدفوع وجود ندارد.**

**یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی: ۲ ویژگی مهم و کاراکتریستیک اسهال ترشحی عبارتند از:**

**الف) با وجود روزه‌داری (ناشتا بودن) ادامه پیدا می‌کند.**

**ب) شکاف اسمزی مدفوع (Osmotic Gap) وجود ندارد.**

● **داروها:** مصرف عادتی **مسهل‌ها** (روغن کرچک و بیزاکودیل)، مصرف مزمن **اتانول** (با آسیب به سلول‌های روده و اختلال در جذب آب و سدیم) و مصرف غیرعمدی توکسین‌هایی مانند **آرسنیک** می‌تواند سبب بروز اسهال مزمن شود.

**نکته:** عوارض جانبی مصرف **داروها و توکسین‌ها شایع‌ترین علت ترشح اسهال مزمن** را تشکیل می‌دهند.

**نکته: عفونت‌های باکتریایی مزمن و پایدار** گاهاً موجب اسهال ترشحی می‌گردند.

● **رزکسیون روده، بیماری مخاطی یا فیستول انتروکولیک:** در ایلئیت ناشی **از کرون یا برداشتن کمتر از ۱۰۰ سانتی‌متر از ایلئوم ترمینال**، اسیدهای صفراوی با گریز از جذب باعث تحریک ترشح کولون (اسهال وبایی [کلرئیک]) می‌شوند. به این مکانیسم، **اسهال ترشحی ایدیوپاتیک** یا **اسهال اسید صفراوی (BAD) گفته** می‌شود. در این حالت اسیدهای صفراوی به علت **سوءجذب فانکشنال از ایلئوم ترمینال به ظاهر طبیعی جذب نمی‌شوند**. این **سوءجذب ایدیوپاتیک اسیدهای صفراوی** عامل ۴۰٪ از اسهال‌های مزمن غیرقابل توجیه می‌باشد. این اختلال در جذب اسیدهای صفراوی به علت **ترشح فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱۹ (FGF-19)** می‌باشد.

● **هورمون‌ها**

**الف) تومورهای کارسینوئید متاستاتیک GI** یا ندرتاً **کارسینوئیدهای اولیه برونش** می‌توانند سبب ایجاد اسهال آبکی به تنهایی یا به صورت قسمتی از سندرم کارسینوئید شوند. **سندرم کارسینوئید شامل اپیزودهای فلاشینگ، ویز، تنگی نفس و بیماری دریچه‌ای قلب راست** می‌باشد.

ب) $\frac{1}{3}$ مبتلایان به **گاسترینوما** دچار اسهال می‌شوند و در ۱۰٪ موارد اسهال تنها یافته بالینی است. شایع‌ترین تظاهر گاسترینوما، **زخم پپتیک مقاوم به درمان** است.

**ج) ترشح VIP** و سایر هورمون‌های پپتیدی از آدنوم غیر β پانکراس **(VIPoma)** سبب بروز **سندرم اسهال آبکی هیپوکالمیک آکلریدی (WDHA) یا وبای پانکراسی** می‌شود. علائم این سندرم عبارتند از: **دهیدراتاسیون کشنده، فلاشینگ، هیپرگلیسمی و اختلال عصبی ـ عضلانی ناشی از هیپوکالمی، هیپومنیزیمی یا هیپرکلسمی**. اسهال ترشحی در VIPoma حجیم بوده (بیشتر از ۳ لیتر در روز) و گاهی حتی به **۲۰ لیتر در روز** هم می‌رسد.

**د)** از دیگر علل اسهال ترشحی می‌توان به **کارسینوم مدولاری تیروئید، ماستوسیتوز سیستمیک (همراه با ضایعات کهیری پیگمانته) و آدنوم‌های ویلوس بزرگ** در ناحیه کولورکتال (از علل ایجاد **هیپوکالمی**) اشاره کرد.

**نکته:** وجود اسهال بارز در **کارسینوم مدولاری تیروئید** نشانه بیماری **متاستاتیک و پیش‌آگهی بد** است.

**نکته: ماستوسیتوز سیستمیک قادر به ایجاد اسهال ترشحی یا التهابی** می‌باشد.

**نکته:** درمان اسهال ناشی از **آدنوم‌های ویلوس تجویز NSAIDs** است.

**نکته: بیماری آدیسون** می‌تواند منجر به **اسهال آبکی همراه با هیپرپیگمانتاسیون** شود.

■ **اسهال اسمزی:** اسهال اسمزی در اثر مصرف مواد با جذب کم و فعال از لحاظ اسموتیک ایجاد می‌شود. اسهال اسمزی **با روزه‌داری یا عدم مصرف مواد ایجادکننده قطع می‌شود.**

**۱ ـ ملین‌های اسمزی (Osmotic laxatives):** مصرف آنتی‌اسیدهای حاوی منیزیم، مکمل‌ها و ملین‌ها منجر به ایجاد اسهال اسموتیک می‌شود که مشخصه آن وجود شکاف اسمزی (Osmotic gap) در مدفوع است **(بیشتر از ۵۰mosmol/L)**. شکاف اسمزی مدفوع از رابطه زیر به دست می‌آید:

[(غلظت پتاسیم + سدیم مدفوع) × ۲] ـ اسمولاریته سرم (معمولاً ۲۹۰ میلی‌اسمول در kg)

**نکته‌ای بسیار مهم:** اندازه‌گیری اسمولاریته مدفوع دیگر توصیه نمی‌شود چرا که کربوهیدرات توسط باکتری‌های کولون متابولیزه شده و اسمولاریته بالا می‌رود.

**یادآوری:** مشخصه اصلی مصرف ملین‌های اسمزی، شکاف اسمزی مدفوع **بیشتر از 50 mosmol/L** است.

**۲ ـ سوءجذب کربوهیدرات:** سوءجذب کربوهیدرات ناشی از نقایص اکتسابی یا مادرزادی دی‌ساکاریداز و سایر آنزیم‌های موجود در پرزهای روده سبب بروز **اسهال اسمزی با pH پایین** می‌شود. مصرف بعضی از قندهای غیرقابل جذب مانند **سوربیتول، لاکتولوز یا فروکتوز** (موجود در بعضی از داروها و آدامس)، به پیدایش اسهال منجر می‌گردند.

**نکته:** کمبود لاکتاز یکی از شایع‌ترین علل اسهال مزمن در بالغین است که مبتلایان به آن باید از مصرف شیر اجتناب ورزند. در صورت نخوردن شیر احتیاجی به درمان با مکمل‌های آنزیمی نمی‌باشد.

■ **عدم تحمل گندم و FODMAP:** اسهال مزمن، نفخ شکم و درد شکمی تظاهرات **عدم تحمل گلوتن غیرسیلیاکی** است. در این بیماران عدم تحمل به الیگوساکاریدهای قابل تخمیر، دی‌ساکاریدها، منوساکاریدها و پلیول‌ها (FODMAPs) وجود دارد.

---

**مثال:** **در بیماری که با اسهال مزمن، کرامپ شکمی و پرگازی شکم مراجعه کرده است، چربی مدفوع ۲۴ ساعته و سطح سرمی کاروتن نرمال بوده است. اسموتیک گپ مدفوع بیشتر از حد نرمال گزارش شده است. کدام تشخیص مطرح است؟**

*(پرانترنی ـ شهریور ۸۹)*

الف) پانکراتیت مزمن
ب) سوءجذب نمک‌های صفراوی
ج) کمبود لاکتاز
د) سندرم روده تحریک‌پذیر

الف | ب | **ج** | د

---

**مثال:** **کدام یک از عوامل زیر می‌توانند باعث اسهال از نوع Secretory شوند؟**

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران)*

الف) Villous adenoma
ب) Lactase deficiency
ج) Giardiasis
د) Shigellosis

**الف** | ب | ج | د

---

**مثال:** اسهال ترشحی **در کدام یک از موارد زیر مکانیسم اصلی ایجاد اسهال است؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) بیماری سیلیاک
ب) بیماری ویپل
ج) تومور Vipoma
د) پانکراتیت مزمن

الف | ب | **ج** | د

PN Platinum Notes

**جدول ۲-۲. افتراق اسهال اسمزی از ترشحی**

| | باسخ به روزه‌داری | شکاف اسمزی مدفوع |
|---|---|---|
| • اسهال ترشحی | با روزه‌داری ادامه می‌یابد | وجود ندارد |
| • اسهال اسمزی | با روزه‌داری قطع می‌شود | وجود دارد |

**مثال** خانمی ۴۵ ساله به علت اسهال از حدود ۳ ماه قبل مراجعه نموده‌اند. اسهال بیمار آبکی بوده و فاقد خون می‌باشد. بیمار از تنگی نفس نیز شکایت دارند. در معاینه ملتحمه pale نیست؛ در سمع ریه wheezing و در سمع قلب سوفل نارسایی تری کوسپید شنیده می‌شود. چه تشخیصی محتمل می‌باشد؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴- دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) کرون
ب) Vipoma
ج) IBS
د) تومور کارسینوئید

**مثال** آقای ۳۵ ساله به علت اسهال از حدود ۳ ماه قبل مراجعه نموده است. اسهال بیمار خونی نبوده و حجیم و آبکی بوده است. درد شکم ندارند. بیمار اظهار می‌دارد حتی با وجود غذا نخوردن اسهال بیمار ادامه دارد. در سابقه چندین نوبت خونریزی گوارشی داشته و در آندوسکوپی اولسر دئودنوم گزارش شده است. در معاینه، ملتحمه Pale نیست. اسکلرا ایکتریک نیست. سمع قلب و ریه نرمال و ارگانومگالی ندارد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳- دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) سندرم کارسینوئید
ب) گاسترینوما
ج) وبای پانکراسی
د) آدیسون

**مثال** کدامیک از آزمایش‌های الکترولیت مدفوع، مطابق با اسهال اسموتیک است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد، تیر ۹۵)*

الف) Na:50 mmol/l   K:75 mmol/l   Stool osmol:290
ب) Na:50 mmol/l   K:30 mmol/l   Stool osmol: 230
ج) Na:150 mmol/l   K:75 mmol/l   Stool osmol: 460
د) Na:45 mmol/l   K:60 mmol/l   Stool osmol: 290

**توضیح:**

(غلظت پتاسیم + سدیم مدفوع) × ۲ − ۲۹۰ = شکاف اسمزی مدفوع

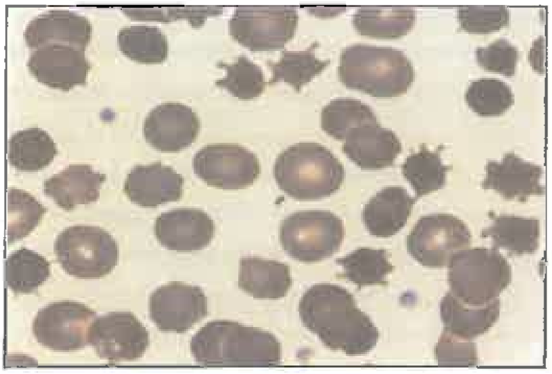
(۴۵ + ۶۰) × ۲ − ۲۹۰

۸۰ = ۲۱۰ −۲۹۰

چون شکاف اسمزی مدفوع از ۵۰ بیشتر است لذا بیمار دچار اسهال اسمزی به علت مصرف ملین‌های اسمزی می‌باشد.

▣ **علل مربوط به استئاتوره:** سوء‌جذب چربی سبب ایجاد **اسهال چرب و بدبو و چسبنده به کاسه توالت** می‌شود که غالباً با **کاهش وزن** و **کمبود مواد مغذی** به علت سوء‌جذب همزمان اسیدهای آمینه و ویتامین‌ها همراه است.

**نکته:** استئاتوره به مواردی اطلاق می‌شود که **چربی روزانه مدفوع بیش از ۷ گرم** باشد.



شکل ۳-۲. آکانتوسیت در بیماری آبتالیپوپروتئینمی

◎ **سوءهضم داخل مجرایی:** این حالت عمدتاً ناشی از **نارسایی قسمت برون‌ریز پانکراس** است، هنگامی که بیش از ۹۰٪ فانکشن ترشحی پانکراس از بین رفته باشد. از علل نارسایی پانکراس می‌توان به **پانکراتیت مزمن به علت مصرف مزمن الکل (شایع‌ترین علت)، فیبروز کیستیک، انسداد مجرای پانکراس و سوماتوستاتینوما** اشاره کرد.

◎ **سوءجذب مخاطی**

**الف)** بیماری سیلیاک یا آنتروپاتی حساس به گلوتن با ایجاد اسهال چرب و کمبودهای تغذیه‌ای متعدد می‌تواند تمامی سنین را درگیر کند. شایع‌ترین علت سوءجذب مخاطی، بیماری سیلیاک است. **بیماری سیلیاک بسیار شایع** بوده و ۱٪ جمعیت را مبتلا می‌سازد و به طور شایع **بدون استئاتوره** است و می‌تواند **IBS (سندرم روده تحریک‌پذیر)** را تقلید نماید.

**یادآوری:** شایع‌ترین آنتروپاتی ایجادکننده سوءجذب مخاطی، **بیماری سیلیاک** است.

**ب) بیماری ویپل** اکثراً در مردان جوان یا میانسال رخ می‌دهد و غالباً با **درد مفاصل، تب، لنفادنوپاتی و خستگی شدید** همراه بوده و می‌تواند **CNS یا آندوکارد** را گرفتار نماید. عامل بیماری ویپل **باسیل تروپونما ویپلی** است.

**نکته:** **تب، لنفادنوپاتی و استئاتوره** در یک مرد جوان یا میانسال مطرح‌کننده **ویپل** است.

**ج) آبتالیپوپروتئینمی در کودکان** مبتلا سبب بروز سوءجذب چربی همراه با **گلبول‌های قرمز آکانتوسیتی، آتاکسی و رتینیت پیگمنتوزا** می‌شود (شکل ۳-۲).

**د) ژیاردیا، ایسکمی مزمن و داروهایی از قبیل کلشی‌سین، میکوفنولات موفتیل، Olmesartan، نئومایسین و کلستیرامین و آمیلوئیدوز** قادر به ایجاد استئاتوره هستند.

◎ **انسداد لنفاوی پس از مخاط:** علت این بیماری **لنفانژکتازی مادرزادی یا انسداد لنفاوی اکتسابی ثانویه به تروما، عفونت یا تومور** می‌باشد. مبتلایان به انسداد لنفاوی پس از مخاط دچار **ادم و لنفوسیتوپنی** می‌شوند. جذب **کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه** طبیعی باقی می‌مانند.

▣ **علل التهابی:** در اسهال‌های التهابی **درد، تب، خونریزی و سایر علائم التهاب** دیده می‌شوند. ویژگی مشترک این اسهال‌ها وجود **گلبول سفید یا پروتئین‌های مشتق از آن مانند کالپروتکتین** در مدفوع است.

**نکته:** هر بیمار میانسال یا مسن دچار **اسهال التهابی مزمن (به خصوص خونی)** باید جهت Rule out **تومورهای کولورکتال** بررسی شود (۱۰۰٪ امتحانی).

**بیماری التهابی ایدیوپاتیک روده:** کرون و کولیت اولسرو قادر به ایجاد اسهال خفیف تا فولمینانت و کشنده، یووئیت، پلی‌آرترالژی، بیماری کلستاتیک کبدی (کلانژیت اسکلروزان)، اریتم ندوزوم و پیودرماگانگرونوزوم می‌باشند.

**کولیت میکروسکوپی (کولیت کلاژنی و لنفوسیتی)** یکی از علل اسهال مزمن آبکی به ویژه در زنان میانسال و افرادی است که NSAID، استاتین‌ها، PPIs و SSRI مصرف می‌نمایند. شیوع این بیماری رو به افزایش است. در این بیماری ظاهر کولون و رکتوم **طبیعی** بوده و تشخیص به کمک **بررسی هیستولوژیک (بیوپسی)** صورت می‌گیرد. این بیماری ممکن است با علائمی مثل IBS یا بیماری سیلیاک همراه باشد. درمان این بیماری با داروهای زیر است: ۱ـ داروهای ضدالتهاب (بیسموت)، ۲ـ آگونیست‌های اپیوئید (لوپراماید)، ۳ـ بودزوناید (Budesonid).

**نقص ایمنی اولیه یا ثانویه:** اختلالات ایمنی می‌توانند موجب اسهال عفونی درازمدت شوند. در **کمبود انتخابی IgA** یا **هیپوگاماگلوبولینمی متغیر شایع**، اسهال بسیار شایع است و اغلب ناشی از **ژیاردیا**، **Bacterial overgrowth** یا **اسپرو** می‌باشد.

**گاستروانتریت ائوزینوفیلی:** انفیلتراسیون ائوزینوفیل‌ها در مخاط، عضلات یا سروز در هر جایی از دستگاه GI می‌تواند منجر به اسهال، درد، استفراغ یا آسیت شود. افراد مبتلا معمولاً **سابقه آتوپی** دارند.

**نکته:** **کریستال‌های شارکوت ـ لیدن** ممکن است در بررسی میکروسکوپی مدفوع دیده شوند. **ائوزینوفیلی محیطی** در ۷۵-۵۰٪ بیماران مشاهده می‌شود.

**علل دیگر:** **آنتروکولیت ناشی از رادیاسیون**، **بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)**، **سندرم Cronkhite-Canada** و **بیماری بهجت** نیز می‌توانند سبب اسهال التهابی مزمن شوند.

**علل حرکتی:** عبور سریع مواد غذایی از روده می‌تواند موجب اسهال شود. ویژگی‌های مدفوع معمولاً مثل اسهال ترشحی است و استئاتوره **خفیف** بوده و حداکثر **۱۴ گرم چربی در روز** دفع می‌شود. اختلالاتی که با مکانیسم حرکتی موجب اسهال مزمن می‌شوند، عبارتند از:

۱ـ هیپرتیروئیدی

۲ـ سندرم کارسینوئید

۳ـ بعضی از داروها مثل پروستاگلاندین‌ها و داروهای **پروکینتیک**

۴ـ اسهال دیابتی که معمولاً با نوروپاتی اتونوم محیطی و ژنرالیزه همراه است می‌تواند با ایجاد اختلال حرکتی در روده سبب اسهال مزمن شود.

۵ـ نوروميوپاتی‌های اولیه ویسرال

۶ـ انسداد کاذب ایدیوپاتیک اکتسابی

۷ـ سندروم روده تحریک‌پذیر (بسیار شایع)

**اسهال ساختگی:** ۱۵٪ از موارد اسهال‌های بدون **توجیه را تشکیل** می‌دهد. عده‌ای از بیماران به طور مخفیانه **داروهای مسهل** مصرف می‌کنند یا در هنگام آزمایش، **آب یا ادرار** به مدفوع اضافه می‌کنند. این بیماران معمولاً **مؤنث** بوده و سابقه **بیماری روانی و کار در مرکز بهداشتی** را دارند و مبتلا به **سندرم مونچازون یا اختلالات خوردن** می‌باشند.

**نکته:** در این بیماران معمولاً **هیپوتانسیون و هیپوکالمی** به عنوان علائم همراه وجود دارند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** آلودگی نمونه مدفوع با آب یا **ادرار** به ترتیب با **اسمولاریته بسیار پایین یا بسیار بالای مدفوع** مشخص می‌گردد.

**مثال:** خانم ۵۰ ساله پرستار با سابقه طولانی مدت دیابت تیپ یک به علت اسهال مزمن و کاهش وزن قابل ملاحظه تحت بررسی است. در معاینه نوروپاتی محیطی دارد و در آزمایش انجام شده، چربی مدفوع ۲۴ساعته حدود **۲۰ گرم** می‌باشد. تمام موارد زیر به‌عنوان علت اسهال ایشان مطرح است، به جز: *(پرانترنی ـ اسفند ۸۹)*

الف) بیماری سلیاک  ب) مصرف سوربیتول

ج) رشد بیش از حد باکتریال  د) نارسایی اگزوکرین پانکراس

الف ب ج د

**مثال:** خانم پرستار جوانی شاغل در بخش عفونی بیمارستان با شکایت اسهال که از دو ماه قبل شروع شده است، مراجعه کرده است. Stool exam نرمال است. در آزمایش بیمار **پتاسیم مدفوع ۴۵ میلی‌اسمول و سدیم مدفوع ۶۵ میلی‌اسمول در لیتر** است. CBC وی نرمال است. برای این بیمار کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۱)*

الف) Pseudomembranous Coltis  ب) IBS

ج) Factitious Diarrhea  د) Celiac disease

الف ب ج د

## نحوه برخورد با بیمار مبتلا به اسهال مزمن

**اقدامات اولیه:** **گرفتن شرح حال و انجام معاینه فیزیکی و آزمایشات روتین خون** به تشخیص مکانیسم ایجاد اسهال و روشن شدن وضعیت آب و الکترولیت و تغذیه بیمار کمک می‌کند **(شکل ۴-۲)**.

۱ـ وجود **لکوسیتوز، افزایش ESR و CRP** نشانه التهاب و وجود آنمی بیانگر از دست دادن خون یا کمبودهای تغذیه‌ای است.

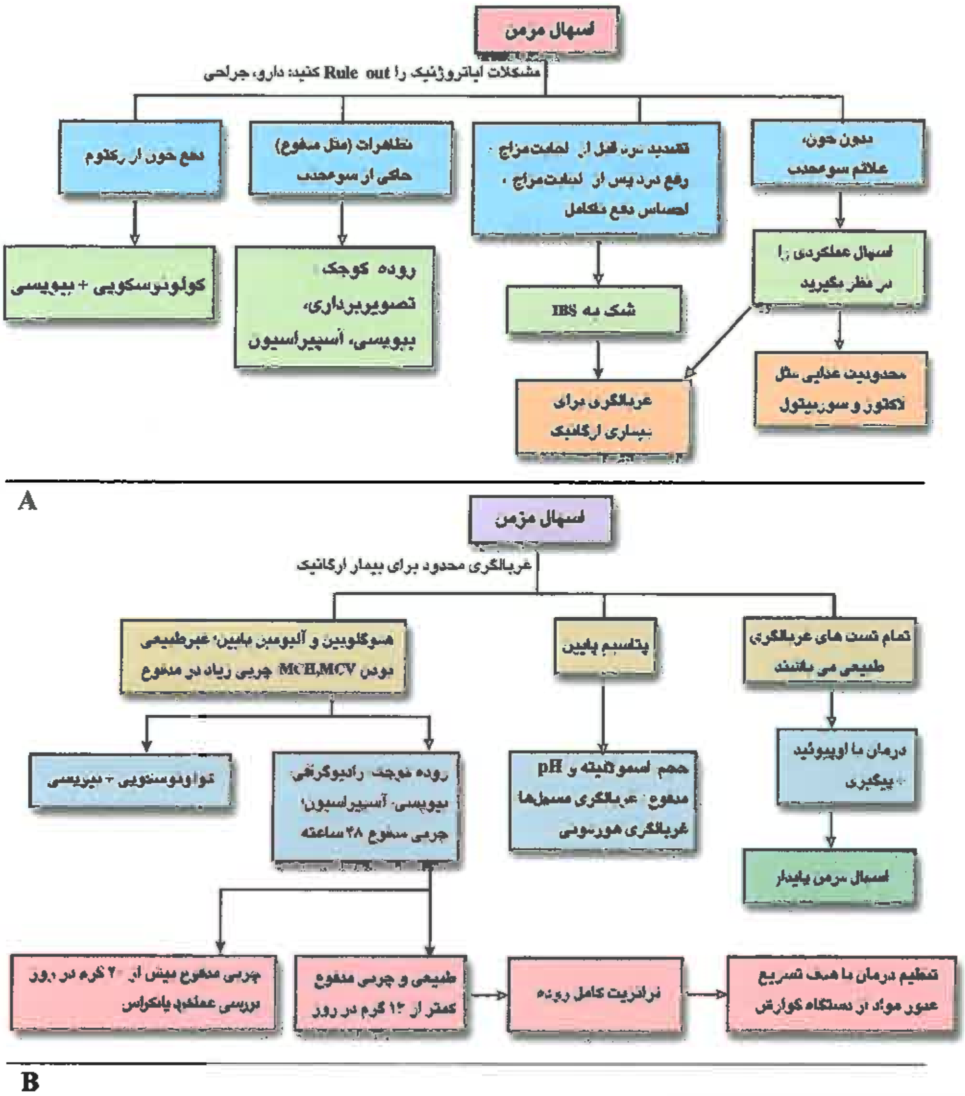
۲ـ علل **ائوزینوفیلی در اسهال مزمن** عبارتند از: عفونت انگلی، نئوپلاسم، بیماری کلاژن ـ واسکولار، آلرژی و گاستروانتریت ائوزینوفیلیک.

۳ـ سنجش **آنتی‌بادی‌های ترانس گلوتامیناز بافتی نوع IgA (tTG)**، به تشخیص **بیماری سیلیاک** کمک می‌کند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴ـ برای تشخیص **اسهال اسیدهای صفراوی** می‌توان از سینتی‌گرافی استفاده کرد (همه جا در دسترس نیست). روش‌های جایگزین عبارتند از: **سنجش سطح سرمی FGF-19 یا C4**، اندازه‌گیری اسیدهای صفراوی مدفوع، درمان آزمایشی با جذب‌کننده‌های اسید صفراوی **(کلستیرامین یا Colesevelam)**.

**مشخص بودن تشخیص اولیه:** ۱ـ در بعضی موارد، هنگامی که تشخیص خاصی مدنظر باشد می‌توان به صورت آزمایشی اقدام به درمان بیمار نمود؛ به طور مثال: **الف) استفاده از رژیم فاقد لاکتوز** در یک فرد جوانی که از جهات دیگر سالم بوده و اسهالش با روزه‌داری بهبود می‌یابد؛ **ب) تجویز مترونیدازول** (جهت درمان ژیاردیا) در فردی که به دنبال کوهنوردی دچار اسهال پایدار و نفخ شده است؛ **ج) تجویز کلستیرامین یا Colesevelam** در بیماری که متعاقب رزکسیون ایلئوم به اسهال مبتلا شده است.

۲ـ مواردی نیز وجود دارد که در برخورد اول تشخیص احتمالی مطرح می‌شود (مانند IBD)، اما انجام بررسی‌های بیشتر جهت تأیید تشخیص و مشخص نمودن شدت یا وسعت بیماری ضرورت دارد. به طور مثال در بیمار مشکوک به IBS باید ابتدا **سیگموئیدوسکوپی Flexible و بیوپسی کولورکتال** صورت گیرد تا IBD و به خصوص کولیت میکروسکوپی Rule out شود و در صورت طبیعی بودن آن می‌توان اقدام به درمان تجربی با داروهای ضداسهال، ضد افسردگی (سه حلقه‌ای‌ها)، ضداسپاسم و غیره نمود.




**شکل ۴-۲.** اسهال مزمن. A) Management اولیه براساس علائم و تظاهرات همراه، B) ارزیابی براساس یافته‌های غربالگری متناسب با سن برای بیماری‌های ارگانیک

**نکته:** در هر بیماری که با **اسهال مزمن و هماتوشزی** مراجعه کند، انجام آزمایش **میکروب‌شناسی مدفوع و کولونوسکوپی** اندیکاسیون پیدا می‌کند.

**▣ نامشخص بودن تشخیص اولیه:** در $\frac{2}{3}$ موارد، علت اسهال مزمن مشخص نمی‌شود. در این حالت باید بررسی‌هایی از جمله **جمع‌آوری کمّی مدفوع و آنالیز آن** به عمل آید. چنانچه وزن مدفوع بیش از ۲۰۰ گرم در روز باشد، بررسی‌های بیشتر مدفوع از نظر تعیین **غلظت الکترولیت‌ها، pH، وجود خون مخفی، وجود گلبول‌های سفید (یا پروتئین‌های لکوسیتی) میزان چربی و وجود مسهل‌ها** ضرورت دارد.

۱- در اسهال ترشحی (آبکی با شکاف اسمزی طبیعی)، **عوارض جانبی داروها یا مصرف ملین‌ها** را باید در نظر داشت.

۲- حساس‌ترین تست برای تشخیص ژیاردیا **سنجش آنتی‌ژن این پروتوزوا در مدفوع** است.

۳- **pH پایین مدفوع** بیانگر **سوءجذب کربوهیدرات** است.

۴- در صورت بالا بودن سطح **منیزیم یا مسهل** در مدفوع بیمار باید به **روانپزشک** ارجاع شود تا مصرف پنهانی مورد ارزیابی قرار گیرد.

۵- سوء جذب لاکتوز را می‌توان با **تست تنفسی لاکتوز یا با درمان آزمایشی** تایید نمود. در درمان آزمایشی، لاکتوز از رژیم غذایی حذف می‌شود و بعد از مدتی تجویز لاکتوز (نوشیدن یک لیتر شیر) بررسی می‌شود.

۶- در اسهال چرب اثبات شده اقدامات لازم به ترتیب عبارتند از:

**الف)** آندوسکوپی و بیوپسی از روده باریک (شامل آسپیراسیون برای ژیاردیا و کشت‌های کمی)

**ب)** انجام رادیوگرافی از روده کوچک در صورت منفی بودن مورد قبلی

**ج)** بررسی نارسایی قسمت اگزوکرین پانکراس با تست‌های مستقیم (تست تحریکی با سکرتین ـ کوله‌سیستوکینین). تست‌های غیرمستقیم (سنجش کموتریپسین مدفوع با تست بنتیرومید) به دلیل پایین بودن حساسیت و ویژگی منسوخ گردیده‌اند.

**توجه:** هرگاه **لکوسیت یا خون در مدفوع** مشاهده شود، **اسهال التهابی مزمن** مطرح می‌گردد. در این موارد باید اقدامات زیر انجام شود: ۱- کشت مدفوع، ۲- بررسی از نظر وجود انگل یا تخم انگل در مدفوع، ۳- سنجش

توکسین کلستریدیوم دیفیسیل، ۴ـ کولونوسکوپی و بیوپسی، ۵ـ مطالعات روده کوچک با کنتراست.

■ **درمان سرکوب‌کننده:** مواردی از کنترل اسهال با سرکوب مکانیسم زمینه‌ای عبارتند از: تجویز **کلستیرامین** در سوءجذب اسیدهای صفراوی، مصرف **امپرازول** در گاسترینوما، تجویز **اکترئوتاید** در کارسینوئید بدخیم، **حذف لاکتوز** از رژیم غذایی در کمبود لاکتاز، مصرف **ایندومتاسین** در کارسینوم مدولاری تیروئید، **حذف گلوتن** از رژیم غذایی در اسپروی سلیاک، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها و سایر داروهای ضدالتهابی در IBD و استفاده از مکمل‌های آنزیمی در نارسایی پانکراس.

■ **درمان تجربی:** هنگامی که عامل یا مکانیسمی برای اسهال مزمن یافت نشود می‌توان از اپیوم‌های ضعیف مانند **دیفنوکسیلات یا لوپرامید** در اسهال آبکی خفیف تا متوسط و از **کدئین و تنتور تریاک** در موارد شدیدتر بهره جست.

۱ـ استفاده از **داروهای مهارکننده حرکات روده در IBD** به علت خطر ایجاد **مگاکولون توکسیک** کنترااندیکه است.

۲ـ در اسهال دیابتی می‌توان از **کلونیدین (آگونیست رسپتور $\alpha_2$)** استفاده کرد. کلونیدین می‌تواند سبب **هیپوتانسیون ارتواستاتیک** شود.

۳ـ **جایگزینی ویتامین‌های محلول در چربی** در مبتلایان به استئاتوره مزمن لازم است.

۴ـ آنتاگونیست‌های رسپتور 5-HT3 مثل **آلوسترون** در درمان **اسهال ناشی از IBS** به کار برده می‌شوند.

۵ـ در تمام مبتلایان به اسهال مزمن، **جایگزینی آب و الکترولیت‌ها** بخش مهمی از درمان می‌باشد.

**مثال:** در بررسی مدفوع بیماری با سابقه سه ماهه اسهال آبکی، نتایج زیر به دست آمده است:

Na= 140meq/L, K = 5meq/L

**کدام اقدام را در بررسی بیمار پیشنهاد می‌کنید؟** *(پرانترنی ـ اسفند ۸۶)*

الف) بررسی میزان منیزیوم در مدفوع  ب) تست تنفسی لاکتوز
ج) بررسی میکروسکوپیک مدفوع  د) تست‌های عملکرد پانکراس

الف ب ■ د

**مثال:** آقای ۵۵ ساله‌ای به علت اسهال از چهار ماه قبل مراجعه کرده است. در بررسی‌های به عمل آمده:

Hb=14.4, WBC=7300, MCV=75, Albumin=3.7
K=4.2, Na=138

در آزمایش مدفوع تعدادی گلبول سفید گزارش شده است. چه اقدامی را توصیه می‌کنید؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) یک دوره درمان آنتی‌بیوتیک و پیگیری بیمار
ب) کولونوسکوپی توتال و بیوپسی
ج) بررسی حجم، pH و اسمولالیتی مدفوع
د) درمان با لوپرامید و پیگیری بیمار

الف ■ ج د

**مثال:** خانم جوان با شکایت حملات درد شکم و دفع مدفوع شل و آبکی همراه با بلغم در طی روز که از ۴ ماه قبل به دنبال مسمومیت غذایی ایجاد شده است، مراجعه می‌نماید. در معاینه و آزمایشات نکته قابل توجهی مشاهده نشده است. انجام کدام اقدام زیر ضرورت دارد؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) کولونوسکوپی  ب) ترانزیت روده باریک
ج) سونوگرافی شکم و لگن  د) بررسی توکسین کلستریدیوم مدفوع

■ ب ج د

**مثال:** خانمی ۳۵ ساله به علت اسهال خونی از ۳ ماه پیش مراجعه کرده، سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی‌کند. در معاینه نکته ویژه‌ای ندارد. در آزمایش مدفوع RBC=many و WBC=8-10 گزارش شده، اقدام بعدی کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه همدان])*

الف) باریم میل  ب) آندوسکوپی فوقانی دستگاه گوارش
ج) کشت مدفوع  د) رکتوسیگموئیدوسکوپی

الف ب ج ■

## یبوست

■ **تعریف:** به احساس مداوم دفع و دفع دشوار، ناقص و با دفعات کم یبوست گفته می‌شود. بیشتر افراد طبیعی حداقل هفته‌ای ۳ بار اجابت مزاج دارند. روش بالینی مفید در اثبات سختی در محل دفع، انجام انما یا رفع تجمع مدفوع با انگشت است.

**نکته:** یبوست با شروع اخیر می‌تواند نشانه‌ای از یک تومور یا تنگی باشد.

**مثال:** خانم ۴۸ ساله با شکایت سفتی مدفوع و کاهش اجابت مزاج از یک سال گذشته مراجعه نموده است. بیمار به علت فشارخون بالا و افسردگی تحت درمان است. کولونوسکوپی و آزمایشاتی که به همراه دارد، طبیعی است. کدام یک از داروهای زیر با احتمال بیشتری در ایجاد این عارضه نقش دارد؟

*(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*

الف) فلوکستین  ب) کاپتوپریل
ج) آمیلودیپین  د) متوپرولول

**توضیح:** با توجه به جدول ۳-۲

الف ب ■ د

## نحوه برخورد با یبوست

■ **شرح حال و معاینه فیزیکی:** موارد اثبات‌کننده یبوست در شرح حال عبارتند از: تعداد دفعات اجابت مزاج کمتر از ۳ بار در هفته، سفتی مدفوع، زورزدن بیش از حد، طولانی‌بودن زمان دفع و نیاز به حمایت پرینه با استفاده از انگشت.

در بیش از ۹۰٪ موارد علت زمینه‌ای (کانسر، هیپوتیروئیدی و افسردگی) وجود ندارد و یبوست به مصرف زیاد مایعات، ورزش و اضافه‌کردن فیبر به رژیم غذایی (۲۵-۱۵ گرم فیبر در روز) پاسخ می‌دهد.

■ **ارزیابی‌های تشخیصی:** اندیکاسیون‌های انجام **سیگموئیدوسکوپی Flexible و باریم انما یا کولونوسکوپی (به تنهایی)** عبارتند از: **وجود کاهش وزن، خونریزی از رکتوم یا آنمی همراه با یبوست به ویژه در افراد بالای ۴۰ سال** (۱۰۰٪ امتحانی). در این موارد انجام **کولونوسکوپی** تنها به علت فراهم‌آوردن امکان بیوپسی از مخاط، پولیپکتومی و یا اتساع تنگی‌ها مقرون به صرفه‌تر

**جدول ۳-۲. اتیولوژی یبوست در بالغین**

| نوع یبوست | مثال‌ها |
|---|---|
| **▣ جدید** | |
| • انسداد کولون | نئوپلاسم، تنگی، ایسکمی، دیورتیکول، التهابی |
| • اسپاسم اسفنکتر مقعد | فیشر آنال، هموروئید دردناک |
| • داروها | |
| **▣ مزمن** | |
| • سندرم روده تحریک‌پذیر | با تظاهر یبوست |
| • داروها | کلسیم بلوکرها، ضدافسردگی‌ها |
| • انسداد کاذب کولون | یبوست Slow-transit، مگاکولون (هیرشپرونگ و شاگاس) |
| • اختلالات خروج مدفوع از رکتوم | اختلال فانکشن کف لگن، رکتوسل، پرولاپس رکتوم، سندرم Descending perineum، اسپاسم اسفنکتر آنال (Anismus) |
| • بیماری‌های آندوکرین | هیپوتیروئیدی، هیپرکلسمی، حاملگی |
| • اختلالات روانپزشکی | افسردگی، اختلالات خوردن، داروها و سوء مصرف مواد |
| • بیماری نورولوژیک | پارکینسون، MS، آسیب به نخاع |
| • بیماری عصلانی ژنرالیزه | اسکلرودرمی |

است (**۱۰۰٪ امتحانی**). در صورتی که کولونوسکوپی طبیعی باشد اقدام بعدی بررسی **ترانزیت کولون** است. در صورت کُند بودن ترانزیت کولون اقدام بعدی **مانومتری آنورکتال و دفع بالون** است.

● **ارزیابی یبوست شدید:** کمتر از ۵٪ بیماران، یبوست شدید یا مقاوم دارند که ۲۵٪ آنها دچار **اختلالات دفعی** هستند. در یبوست‌های شدید همواره بعد از شرح حال و معاینه، تست‌های آزمایشگاهی، گرافی شکم و سینه و نیز کولونوسکوپی، اگر علت خاصی کشف نشد، در قدم بعدی، **بررسی زمان ترانزیت کولون (CTT)** انجام می‌شود. در بررسی ترانزیت کولون ابتدا بیمار، مارکر رادیواپاک می‌خورد و عکس ساده شکم بعد از ۵ روز باید عبور ۸۰٪ از ماده حاجب رادیواپاک را به خارج کولون بدون مصرف ملین یا انما، نشان دهد. در این شرایط ترانزیت کولون طبیعی است و علت یبوست فانکشنال است (مانند **IBS**). اگر زمان ترانزیت کولون پایین بود **(دفع کمتر از ۸۰٪)** اقدام بعدی **مانومتری آنورکتال و دفع بالون** است.

**نکته:** در بیمارانی که فقط از یبوست شکایت دارند **باریم انما** بر کولونوسکوپی ارجح است اما در صورت وجود علائم دیگر **کولونوسکوپی** برتری دارد.

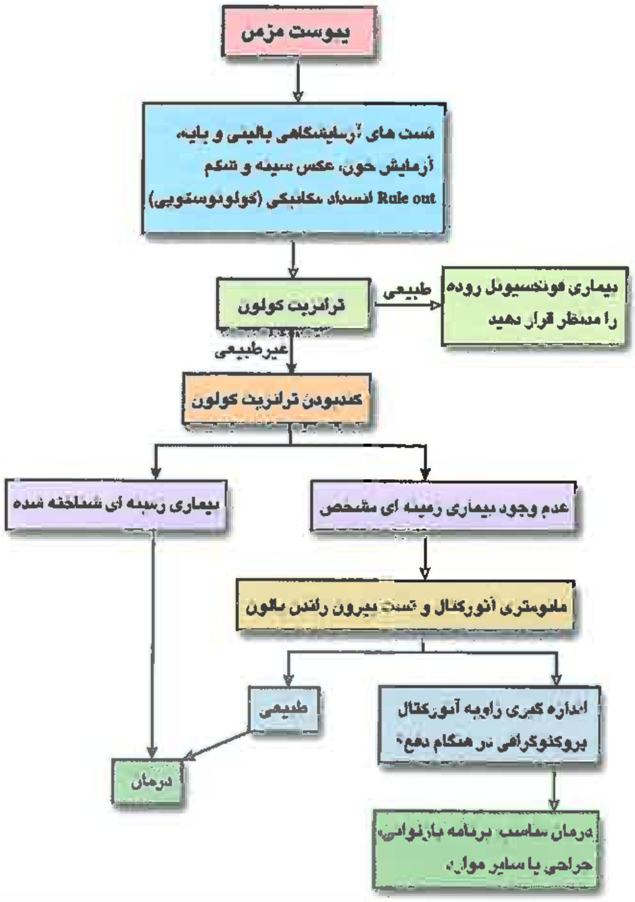
▣ **درمان:** روش‌های درمانی یبوست را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

۱- یبوست حاصل از **انتقال آهسته مدفوع**[1] به **درمان‌های دارویی یا جراحی** احتیاج دارند. **اسپاسم اسفنکتر مقعد (Anismus) یا اختلال عملکرد کف بطن**، معمولاً به **شیوه‌های بیوفیدبک** پاسخ می‌دهند.

۲- بیماران مبتلا به آسیب نخاعی و دیگر اختلالات نورولوژیک، به کمک **رژیم درمانی، تحریک رکتال، انما و ملین** درمان می‌گردند.

۳- بیماران مبتلا به یبوست حاصل از **انتقال آهسته مدفوع** به کمک **ملین‌های حجمی، اسموتیک، پروکینتیک، ترشحی، فیبر، پسیلیوم، شیر منیزی،**

1- Slow-transit constipation




**شکل ۵-۲. Management بیمار مبتلا به یبوست**

**لاکتولوز، پلی‌اتیلن گلیکول، لوبی‌پروستون و بیزاکودیل** درمان می‌گردند. اگر بعد از **۶-۳ ماه، درمان دارویی** موفق نباشد و بیماران کماکان دچار کاهش سرعت تخلیه روده (بدون انسداد خروجی مدفوع) باشند، **کولکتومی لاپاروسکوپی توأم با ایلئورکتوستومی** اندیکاسیون دارد. در صورت وجود **مگاکولون و مگارکتوم**، جراحی باید سریع‌تر انجام شود. عوارض بعد از جراحی عبارتند از: **انسداد روده کوچک و نشت مدفوع**.

۴- در بیماران مبتلا به **اختلالات ترکیبی (اختلال دفع و اختلال عبور مواد / تحرک روده)** درمان شامل **بیوفیدبک، Muscle Relaxation و مشاوره روانی و توصیه‌های غذایی** است.

۵- در بیمارانی که فقط مبتلا به **اختلال عملکرد کف لگن** می‌باشند، **بیوفیدبک** در ۸۰-۷۰٪ موارد موفق است.

۶- **درمان اختلالات عملکرد کف لگن به کمک جراحی، موفقیت‌آمیز نیست.**

**مثال:** آقای ۵۴ ساله با شکایت **یبوست** از چند ماه قبل مراجعه نموده است؛ در آزمایش‌ها:

**WBC=7500/mm3, Hb=11.9g/dL, PLT=215000/mm3**

**Ca=9.1mg/dL (8.5-10.2), K=4.1meq/L, TSH=2mIU/L (0.3-4.5)**

**در ادامه بررسی‌های وی چه اقدامی را توصیه می‌نمایید؟**

*(دستیاری - بهمن ۸۹)*

الف) CT-Scan اسپیرال شکم با ماده حاجب

ب) بررسی زمان ترانزیت کولون

ج) بلع باریم

د) کولونوسکوپی

الف | ب | ج

---

**مثال:** خانم ۳۰ ساله با شکایت **یبوست** از **۶ ماه** گذشته مراجعه کرده است. تعداد دفع ۲-۱ بار در هفته و مدفوع سفت با سختی دفع می‌گردد. با مصرف ملین‌های خوراکی بهبودی چندانی نداشته است. **سابقه دفع خون، کاهش وزن و سابقه فامیلی کانسر کولون ندارد**. معاینه بالینی جنرال و پرینه **طبیعی** است. جهت این بیمار دو ماه قبل باریوم انما انجام شده که **نرمال** بوده است. جهت ادامه بررسی کدام یک از اقدامات زیر را در مرحله اول پیشنهاد می‌کنید؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۹۰)*

الف) کولونوسکوپی

ب) مانومتری آنورکتال

ج) تعیین زمان ترانزیت کولون با مارکر خوراکی

د) الکترومیوگرافی (EMG) پوبورکتالیس

الف | ب | د

---

**مثال:** بیمار خانم ۵۱ ساله با شکایت یبوست مزمن مقاوم به درمان مراجعه نموده است. کولونوسکوپی و سایر بررسی‌های آزمایشگاهی همگی نرمال گزارش شده است. در بررسی ترانزیت کولون پس از ۵ روز **۶۰٪ از مارکرهای حاجب** دفع گردیده است و بیش از ۳۰٪ از مارکرهای حاجب در رکتوم باقی مانده است. قدم بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه کرمان ـ مرداد ۹۰)*

الف) پروکتوگرافی حین دفع
ب) مانومتری رکتوم

ج) الکترومیوگرافی آنورکتال
د) آندوسونوگرافی رکتوم

**توضیح:** با توجه به الگوریتم ۵-۲.

الف | ج | د

---

**مثال:** خانم ۴۷ ساله به دلیل **یبوست، کاهش وزن و مدفوع حاوی خون روشن** از یک سال قبل، مراجعه نموده است. در آزمایش‌ها **آنمیک** است و یافته غیرطبیعی دیگری ندارد. در ادامه بررسی‌های وی کدام یک از اقدامات زیر مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ فروردین ۹۱)*

الف) Barium Enema
ب) Sigmoidoscopy

ج) Colonoscopy
د) Full Gut Transit

الف | ب | د

---

**مثال:** بیمار آقای ۶۰ ساله با **یبوست** مراجعه کرده است. در بررسی‌های انجام شده **آنمی ندارد** وی اظهار می‌دارد که در ۶ ماه گذشته **کاهش وزن مهمی نداشته است**. معاینه فیزیکی و معاینه رکتال و کولونوسکوپی **نرمال** می‌باشد. ترتیب بررسی بیمار فوق کدام یک از موارد زیر است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) پروکتوگرافی ـ مانومتری آنورکتال ـ مطالعه زمان ترانزیت کولون

ب) مانومتری آنورکتال ـ پروکتوگرافی ـ مطالعه زمان ترانزیت کولون

ج) مطالعه زمان ترانزیت کولون ـ مانومتری آنورکتال ـ پروکتوگرافی

د) مانومتری آنورکتال ـ مطالعه زمان ترانزیت کولون ـ پروکتوگرافی

الف | ب | د

---

**مثال:** خانم ۴۵ ساله با شکایت **یبوست مزمن** از چندین سال قبل که طی چند ماه اخیر تشدید یافته است به شما مراجعه می‌نماید. درمان با داروهای ملین تاثیر چندانی نداشته است و بررسی آزمایشگاهی و کولونوسکوپی **نرمال** هستند. اقدام مناسب بعدی کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) مانومتری آنورکتال

ب) انجام ترانزیت کولون

ج) تست دفع بالون

د) ارجاع به جراح

الف | ج | د

---

**مثال:** خانم ۳۰ ساله با **یبوست مزمن** مراجعه کرده است. در معاینه و شرح حال و **آزمایش‌های اولیه نکته خاصی ندارد** و علامتی از انسداد گزارشی ندارد. اقدام بعدی چیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) ترانزیت کولون
ب) کولونوسکوپی

ج) مانومتری آنورکتال
د) دفیکوگرافی

ب | ج | د

---



## یادم باشد که:

۱ـ استافیلوکوک اورئوس، باسیلوس سرئوس و کلستریدیوم پرفرینژنس با مکانیسم توکسین از پیش‌ساخته شده موجب اسهال می‌گردند.

۲ـ استافیلوکوک اورئوس و باسیلوس سرئوس در طی ۸-۱ ساعت پس از خوردن غذای آلوده موجب اسهال آبکی، استفراغ و درد شکمی می‌شوند. تب خفیف ممکن است در این گروه وجود داشته باشد.

۳ـ استافیلوکوک اورئوس در سس مایونز و کرم‌ها و باسیلوس سرئوس در برنج و غذاهایی که دو مرتبه گرم می‌شوند، رشد می‌کند.

۴ـ E.coli انتروهموراژیک (O157:H7) و شیگلا می‌توانند سبب بروز سندرم همولیتیک ـ اورمیک (HUS) شوند.

۵ـ برنج آلوده و دیگر غذاهای مجدداً گرم شده اگر موجب اسهال شوند عامل آن باسیلوس سرئوس است.

۶ـ کلستریدیوم دیفیسیل (کولیت سودومامبرانو) شایع‌ترین علت اسهال در بیمارستان‌ها و مراکز نگهداری است. علت آن را مصرف آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل کلیندامایسین، آمپی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها می‌دانند. درمان این عارضه قطع آنتی‌بیوتیک‌های قبلی و تجویز وانکومایسین یا مترونیدازول است.

۷ـ E-Coli انتروهموراژیک (O157:H7) و شیگلا علاوه بر اسهال می‌توانند سبب سندرم همولیتیک ـ اورمیک شوند.

۸ـ در افراد زیر در صورت مسافرت به مناطق پرخطر باید به کمک سیپروفلوکساسین، آزیترومایسین یا با ریفاکسیمین از اسهال پیشگیری نمود: الف) افراد مبتلا به نقص ایمنی، ب) مبتلایان به IBD، ج) مبتلایان به هموکروماتوز، د) آکلریدی معده

۹ـ اندیکاسیون‌های ارزیابی اسهال حاد (بررسی میکروسکوپی مدفوع یا Stool Exam) عبارتند از:

- اسهال شدید همراه با دهیدراتاسیون
- اسهال خونی آشکار (Gross)
- تب مساوی یا بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی‌گراد
- مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک
- اسهال بیش از ۴۸ ساعت بدون بهبودی
- بروز موارد جدید اسهال در جامعه
- درد شدید شکمی در افراد بالای ۵۰ سال
- سن بیشتر یا مساوی با ۷۰ سال
- وجود نقص ایمنی

۱۰ ـ سنجش آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی نوع IgA (tTG) به تشخیص بیماری سلیاک کمک می‌کند.

۱۱ ـ اگر یبوست با موارد زیر همراه باشد، حتماً باید **کولونوسکوپی** انجام شود: **الف) کاهش وزن، ب) خونریزی از رکتوم، ج) آنمی.** به ویژه اگر بیمار مورد نظر **بالای ۴۰ سال** داشته باشد. اگر کولونوسکوپی **طبیعی** باشد اقدام بعدی جهت بررسی یبوست بررسی **ترانزیت کولون** است. اگر ترانزیت کولون کُند باشد اقدام بعدی، **مانومتری آنورکتال و تست بیرون راندن بالون** خواهد بود.

**یادداشت**



**بد نیست بدانیم!**

## قانون نحوه انتخاب رتبه های برتر (استریت علمی) جهت شرکت در آزمون دستیاری

۱٪ رتبه اول و ۱٪ رتبه دوم (صدک ۹۸ تا ۹۹) و ۱٪ رتبه سوم (۹۷ تا ۹۸) دانشگاه‌ها با توجه به تبصره‌های ذیل تعیین می‌گردند.

تبصره ۱: دانشگاه‌هایی که مجموع تعداد فارغ‌التحصیلان آنان (اعم از روزانه و پردیس خودگردان) از تاریخ ۱۳۹۵/۷/۱ لغایت ۱۳۹۶/۶/۳۱ کمتر از ۱۰۰ نفر و بیشتر از ۴۹ نفر باشد می‌توانند یک نفر بعنوان رتبه اول، یک نفر بعنوان رتبه دوم و یک نفر بعنوان رتبه سوم معرفی نمایند. دانشگاه‌هایی که کمتر از ۵۰ نفر تا تاریخ فوق فارغ‌التحصیل داشته باشند، صرفاً یک نفر را بعنوان رتبه اول معرفی می‌نمایند.

تبصره ۲: از مجموع فارغ‌التحصیلان واحدهای آموزشی دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین سایر دانشکده‌های پزشکی مورد تائید شورای گسترش دانشگاه‌های علوم پزشکی، نفرات ۱٪ رتبه اول، ۱٪ رتبه دوم، ۱٪ رتبه سوم و در صورت وجود داوطلب واجد شرایط قانون ۱۰٪ رتبه برتر دارای مدال المپیاد علمی، مشمول این ماده خواهند بود.

تبصره ۳: چنانچه در محاسبه ۱٪ رتبه اول، ۱٪ رتبه دوم و ۱٪ رتبه سوم دانشگاه‌ها عدد اعشاری حاصل شود، رقم مربوطه به‌صورت گرد علمی منظور خواهد شد.

تبصره ۴: نحوه احتساب ۱٪ رتبه اول، ۱٪ رتبه دوم و ۱٪ رتبه سوم براساس مصوبات به شرح ذیل می‌باشد:

نحوه احتساب رتبه‌های برتر دانشگاه‌ها برای آزمون پذیرش دستیار، با استفاده از Standard-Score براساس ۵۰ درصد معدل کل دوره پزشکی عمومی بدون احتساب معدل دوره انترنی و ۵۰ درصد بقیه، نمره آزمون پرانترنی از مجموع دانشجویان فارغ‌التحصیل هر دانشگاه در سال تحصیلی مربوطه (بدون اعمال هرگونه سهمیه‌ای) به صورت زیر می‌باشد:

$$\text{مقایسه معیار} = \frac{\text{(میانگین نمرات آزمون در همان دوره – نمره آزمون پرانترنی از ۲۰۰)}}{\text{(انحراف معیار نمرات آزمون در همان دوره)}} + \frac{\text{(میانگین معدل کل افراد – معدل از ۲۰)}}{\text{(انحراف معیار معدل کل افراد)}}$$

# ۳ خونریزی‌های گوارشی

هاریسون ۲۰۱۵

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۳

✧ درصد سؤالات فصل ۳ در ۱۷ سال اخیر: ۵/۹۵٪

✧ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ نحوه برخورد با خونریزی‌های گوارشی فوقانی و تحتانی، ۲ـ الگوریتم‌های مربوطه (۵-۳ و ۶-۳)

**نوجه:** همکاران گرامی نحوه برخورد با خونریزی‌های گوارشی، فوقانی و تحتانی، به ویژه الگوریتم‌های آن بسیار مهم هستند.

## اپیدمیولوژی

خونریزی گوارشی فوقانی (UGIB) ۱/۵ تا ۲ برابر شایعتر از خونریزی گوارشی تحتانی (LGIB) است. در طی دهه‌های اخیر، میزان خونریزی‌های گوارشی و مورتالیتی ناشی از آن کاهش یافته است که عمدتاً به دلیل کاهش UGIB می‌باشد. علت مرگ در این بیماران بیشتر به علت **بیماری زمینه‌ای** است.

## نشانه‌شناسی

خونریزی گوارشی به دو شکل خونریزی آشکار و مخفی می‌باشد.

▣ **خونریزی آشکار:** با علائم زیر مشخص می‌گردد:

**۱ـ هماتمز** که استفراغ خون روشن یا موادی با زمینه قهوه‌ای (Coffee grounds) می‌باشد.

**۲ـ ملنا** که مدفوعی قیری، سیاه رنگ و بدبو است **(شکل ۱-۳)**.

**۳ـ هماتوشزی** که به عبور خون قرمز روشن یا خرمایی مایل به قرمز از رکتوم اطلاق می‌شود.

▣ **خونریزی مخفی:** با علائم زیر تظاهر می‌یابد:

**۱ـ خونریزی مخفی گوارشی** که به وسیله تست **خون مخفی مدفوع**[1] یا وجود **فقر آهن** تشخیص داده می‌شود.

**۲ـ علائم از دست دادن خون یا آنمی** (مانند سیاهی رفتن چشم، سنکوپ، آنژین یا تنگی نفس) که ممکن است تنها تظاهر خونریزی باشند.

**جدول ۱-۳. منابع خونریزی در بیماران بستری مبتلا به خونریزی حاد از دستگاه گوارش فوقانی**

| منابع خونریزی | درصد بیماران |
|---|---|
| ▣ زخم پپتیک | ۶۷-۳۱ |
| ▣ واریس‌ها | ۳۹-۶ |
| ▣ پارگی مالوری ـ وایس | ۸-۲ |
| ▣ اروزیون‌های مخاط معده یا دئودنوم | ۱۸-۲ |
| ▣ ازوفاژیت اروزیو | ۱۳-۱ |
| ▣ نئوپلاسم | ۸-۲ |
| ▣ اکتازی عروقی | ۶-۰ |
| ▣ نامعلوم | ۱۴-۵ |




**شکل ۱-۳. ملنا**

## منشأ خونریزی گوارشی

▣ **منشأ خونریزی دستگاه گوارش فوقانی (منشأ UGIB):** شایع‌ترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی را **زخم‌های پپتیک** تشکیل می‌دهند (تقریباً ۵۰٪ موارد) (شکل ۲-۳). **پارگی‌های مالوری وایس و واریس‌ها** به ترتیب **۵ تا ۱۰٪ و ۵ تا ۴۰٪** از UGIB را تشکیل می‌دهند. در جدول ۱-۳ میزان فراوانی علل UGIB ذکر شده است.

**۱ـ در گاستروپاتی هموراژیک یا اروزیو** (ناشی از NSAIDs یا الکل) و **ازوفاژیت اروزیو** اغلب خونریزی خفیف رخ می‌دهد و خونریزی ماژور نادر است.

**۲ـ** میزان مرگ‌ومیر ناشی از خونریزی گوارشی فوقانی (UGIB) تقریباً ۵٪ است. **بیماران ندرتاً در اثر خونریزی می‌میرند، بلکه بیشتر در اثر تشدید بیماری زمینه‌ای فوت می‌نمایند.**

**۳ـ** در بیمارانی که به دلیل خونریزی گوارشی در بیمارستان بستری شده‌اند، سه فاکتور بالینی زیر نشان‌دهنده بالاتر بودن میزان **مرگ‌ومیر** و افزایش احتمال **خونریزی مجدد** هستند:

**الف) سن بالا**

**ب) وجود بیماری‌های همراه**

**ج) اختلالات همودینامیک (تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون)**

▣ **زخم پپتیک:** یافته‌های کاراکتریستیک زخم پپتیک در آندوسکوپی از نظر پیش‌آگهی اهمیت داشته و به صورت زیر دسته‌بندی می‌شوند:

1- Fecal occult blood test



شکل ۲-۳. زخم دئودنوم

**۱ـ وجود رگ قابل رویت بدون خونریزی در قاعده زخم یا مشاهده خونریزی فعال:** در این موارد یک سوم بیماران مجدداً خونریزی خواهند داشت که اگر به طور محافظه‌کارانه (Conservative) درمان شوند نیاز به جراحی اورژانس پیدا خواهند کرد. در این بیماران **درمان با آندوسکوپی** (از طریق الکتروکوآگولاسیون، پروب حرارتی یا تزریق الکل یا اپی‌نفرین ۱/۱۰۰۰۰) و یا **بستن رگ خونریزی دهنده** به کاهش خونریزی، مدت زمان بستری شدن، میزان مرگ و میر و هزینه منجر خواهد شد.

**۲ـ زخم‌هایی با قاعده تمیز (Clean base):** در این موارد میزان عود خونریزی تقریباً صفر است و می‌توان بعد از Stable شدن وضعیت همودینامیک و انجام آندوسکوپی، **در روز اول** بیمار را **مرخص** کرد.

**۳ـ مشاهده زخم با قاعده غیرتمیز:** اغلب موارد عود خونریزی در ظرف **۳ روز اول** رخ می‌دهند، بنابراین بیمارانی که زخم‌هایشان قاعده تمیزی ندارد باید این مدت را در بیمارستان بمانند **(۳ روز بستری شوند)**.

از انفوزیون مداوم داخل وریدی **امپرازول High-dose** (دوز بولوس ۸۰mg وسپس انفوزیون ۸mg/h)، جهت افزایش pH معده به بیشتر از ۶، پایداری لخته و در نتیجه کاهش خونریزی مجدد و میزان مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به زخم‌های High Risk (خونریزی فعال، رگ قابل رؤیت بدون خونریزی و لخته چسبیده به زخم) استفاده می‌شود **(شکل ۲-۳)**.

**توجه:** بیماران با یافته‌های Low risk **(لکه پیگمانته مسطح، یا زخم با قاعده تمیز)** به درمان آندوسکوپیک نیاز ندارند و درمان با **دوز استاندارد PPI خوراکی** کفایت می‌کند.

**مثال:** **مرد ۵۰ ساله‌ای به علت استفراغ خونی در بیمارستان بستری گردیده است. وی سابقه بیماری خاصی نمی‌دهد. در معاینه BP=80 /60mmHg و PR=120 /min دارد. پس از تجویز مایع و پایدار شدن وضعیت همودینامیک بیمار برای وی آندوسکوپی فوقانی انجام گردیده که یک زخم دوازدهه با رگ قابل رؤیت (Visible vessel) گزارش شده است. همه اقدامات درمانی برای بیمار پیشنهاد می‌شود بجز؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ مرداد ۹۰)*

الف) تزریق اپی‌نفرین در زخم
ب) پنتاپرازول وریدی
ج) بستری بیمار در ICU
د) مشاوره جراحی و لاپاراتومی

الف ب ج

● **نحوه جلوگیری از خونریزی مجدد زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی):** $\frac{1}{3}$ مبتلایان به زخم پپتیک خونریزی دهنده اگر با استراتژی‌های پیشگیری‌کننده درمان نشوند در ظرف **۱ تا ۲ سال** آینده مجدداً دچار خونریزی خواهند شد.

جهت جلوگیری از عود خونریزی باید بر ۳ عامل اصلی در پاتوژنز زخم که شامل **هلیکوباکتر پیلوری، NSAIDs و اسید** می‌باشد، توجه کرد. حال با این مقدمه اقدامات زیر باید جهت جلوگیری از عود انجام شود:

۱ـ **ریشه‌کنی و درمان H.Pylori** میزان عود خونریزی را شدیداً کم کرده و **به کمتر از ۵٪** تقلیل می‌دهد.

۲ـ در بیمارانی که NSAIDs دریافت می‌کنند و به خونریزی مبتلا شده‌اند، حتی‌الامکان باید **NSAIDs قطع شود**. اما اگر **بیمار مجبور به ادامه مصرف NSAIDs** باشد، درمان باید شامل **یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ (Coxib) (Cox-2) به همراه یک مهارکننده پمپ پروتون** باشد. درمان ترکیبی Coxib و PPI به مراتب بهتر از درمان با هر یک از این داروها به تنهایی می‌باشد.

۳ـ مبتلایان به بیماری قلبی ـ عروقی که با خوردن **آسپرین Low-dose** دچار خونریزی از زخم پپتیک گردیده‌اند؛ **باید هرچه سریعتر بعد از اپیزود خونریزی دوباره مصرف آسپرین را شروع نمایند (۱ تا ۷ روز بعد از خونریزی)**، چرا که دیده شده است نخوردن آسپرین یا خوردن آن موجب تفاوت اندکی در میزان خونریزی مجدد می‌شود (۵٪ در مقابل ۱۰٪ در یک پریود ۳۰ روزه) ولیکن میزان مرگ‌ومیر در کسانی که آسپرین مصرف نکرده‌اند به میزان قابل ملاحظه‌ای بیشتر است.

۴ـ بیماران مبتلا به خونریزی **غیرمرتبط با H.Pylori یا NSAIDs** باید تحت **درمان با PPI برای تمام عمر** قرار گیرند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**مثال:** **مرد ۶۵ ساله‌ای با سابقه ۲ بار خونریزی شدید گوارشی و زخم دوازدهه که در بررسی‌های فعلی و قبلی هلیکوباکترپیلوری ندارد و سابقه مصرف NSAIDs نیز منفی است. جهت پیشگیری از خونریزی مجدد به شما مراجعه نموده است. پیشنهاد شما چیست؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) درمان PPI طولانی‌مدت
ب) بررسی مجدد هلیکوباکتر پیلوری
ج) PPI خوراکی در صورت درد
د) نیاز به اقدام خاصی نیست

ب ج د

▣ **پارگی مالوری‌ویس:** استفراغ، اُغزدن یا سرفه قبل از هماتمز مخصوصاً در **افراد الکلی** شرح حال کلاسیک این بیماران را تشکیل می‌دهد. این پارگی در **۸۰ تا ۹۰٪** موارد به صورت **خودبخود** بهبود می‌یابد و فقط در **صفر تا ۱۰٪** موارد **عود** می‌کند. درمان **با آندوسکوپی** در موارد خونریزی فعال مؤثر است **(شکل ۳-۳)**.

▣ **واریس مری:** پیش‌آگهی واریس مری نسبت به سایر علل خونریزی گوارشی فوقانی **بدتر** است.

۱ـ در بیماران **سیروتیک** با خونریزی گوارشی فوقانی، **آندوسکوپی اورژانسی** باید در عرض **۱۲ ساعت** انجام شود. اگر واریس مری وجود داشت **لیگاسیون آندوسکوپیک** به همراه تجویز داروی وازواکتیو وریدی **(اکترئوتاید ۵۰µg بولوس و ۵۰µg در ساعت انفوزیون IV به مدت ۵-۲ روز)** باید انجام شود. **ترکیب درمان دارویی و آندوسکوپیک** به منظور کاهش خونریزی مجدد بر هر یک از درمان‌ها به تنهایی ارجحیت دارد.

۲ـ در مبتلایان به بیماری کبدی پیشرفته (کلاس Child C با امتیاز ۱۰ تا ۱۳)، **کارگذاری TIPS** در **۱ تا ۲ روز اول** بستری اندیکاسیون دارد چرا که نسبت به درمان دارویی و آندوسکوپیک با کاهش بیشتری در خونریزی مجدد و مورتالیتی همراه بوده است **(شکل ۴-۳)**.

۳ـ در درازمدت، درمان با **$\beta$ بلوکرهای غیرانتخابی به همراه لیگاسیون آندوسکوپیک** توصیه می‌شود.



شکل ۳-۳. پارگی مالوری ویس

۴- در بیمارانی که با وجود درمان آندوسکوپیک و دارویی، خونریزی پایدار و راجعه دارند، TIPS باید کارگذاری شوند. در مبتلایان به **سیروز جبران‌شده** می‌توان از **جراحی Decompressive (مانند شانت اسپلنورنال دیستال)** به جای TIPS استفاده کرد.

۵- خونریزی ناشی از **واریس معده** در بیماران سیروتیک را می‌توان با **تزریق آندوسکوپیک چسب بافتی** (مثل n-بوتیل سیانواکریلات) درمان نمود، اگر این روش در دسترس نبود از TIPS استفاده می‌شود.

**توجه:** هیپرتانسیون پورت، همچنین می‌تواند به **جز واریس مری**، سبب خونریزی از **واریس معده، واریس‌های روده کوچک و بزرگ، گاستروپاتی و انتروکولونوپاتی هیپرتانسیون پورت** شوند.

**مثال:** **بیشترین میزان مرگ و میر در خونریزی ناشی از کدام بیماری زیر مشاهده می‌گردد؟** *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) زخم معده
ب) واریس مری
ج) مالوری ـ وایس
د) زخم دئودنوم

الف ج د

**مثال:** **در بیماری که با استفراغ خونی مراجعه می‌نماید در صورت وجود کدام یک از موارد زیر انجام آندوسکوپی فوقانی فوراً بلافاصله پس از تثبیت علایم حیاتی ضروری است؟** *(پرانترنی ـ شهریور ۸۳)*

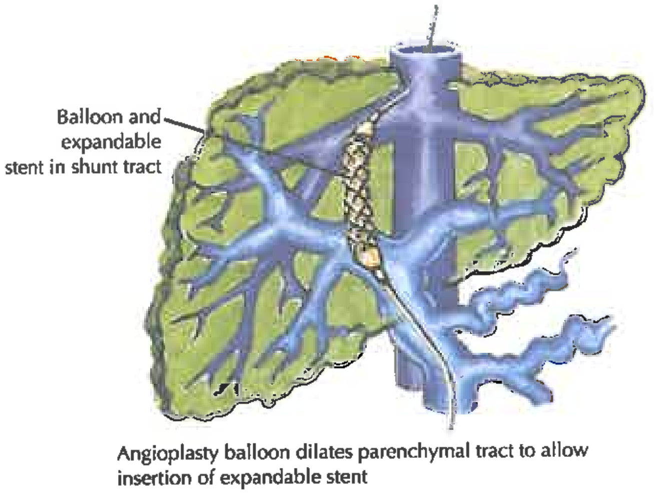
الف) وجود آسیت و اسپلنومگالی
ب) سابقه مصرف داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی
ج) سابقه خونریزی گوارشی قبلی
د) مراجعه در ساعات اولیه

ب ج د

**مثال:** **بیماری که مبتلا به سیروز پیشرفته است و در لیست انتظار پیوند کبد قرار دارد با خونریزی‌های مکرر و عودکننده از واریس‌های مری مراجعه می‌کند که علی‌رغم چند نوبت Band ligation واریس‌ها، خونریزی ادامه یافته است. کدام یک از درمان‌های زیر را پیشنهاد می‌کنید؟** *(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*

الف) شنت پورتوسیستمیک داخل کبدی (TIPS)
ب) تزریق زیرجلدی و منظم Octreotide هر ۶ ساعت
ج) شنت پورتوکاوال (Portocaval shunt)
د) اسکلروتراپی واریس‌های مری

ب ج د




شکل ۴-۳. TIPS

**مثال:** **آقای ۴۵ ساله‌ای به علت هماتمز بستری شده است. در معاینه افت فشار خون وضعیتی، تاکیکاردی، طحال بزرگ و خواب‌آلودگی دارد. در آندوسکوپی فوقانی اورژانسی Spurting خون از واریس مری مشاهده شده است. در آزمایشات، پان‌سیتوپنی و PT=15 ثانیه دارد. مناسب‌ترین اقدام درمانی کدام است؟** *(بورد داخلی ـ شهریور ۹۲)*

الف) اکترئوتاید وریدی
ب) اسکلروتراپی واریس مری
ج) باند لیگیشن واریس مری
د) اکترئوتاید وریدی و باند لیگیشن

الف ب ج

**گاستروپاتی اروزیو و هموراژیک (گاستریت):** گاستروپاتی اروزیو و هموراژیک (گاستریت) به اروزیون‌ها و خونریزی‌های زیراپی‌تلیالی که قابل مشاهده از طریق آندوسکوپی می‌باشند، اشاره دارد. مهمترین عوامل ایجادکننده عبارتند از: **NSAIDs (۵۰٪)، الکل (۲۰٪) و استرس.**

**نکته:** گاستریت **خونریزی شدید و ماژور ایجاد نمی‌کند.**

صدمات مخاط معده مربوط به **استرس فقط در بیماران بسیار بدحال** دیده می‌شود. استرس‌های ناشی از **ترومای شدید، جراحی ماژور، سوختگی بیشتر از یک سوم سطح بدن، وابسته بودن به تهویه با ونتیلاتور، کوآگولوپاتی و بیماری‌های ماژور اینتراکرانیال** می‌تواند به این نوع خونریزی منجر شود. میزان مرگ و میر در این بیماران زیاد است.

**نکته:** در صدمات مخاطی مربوط به **استرس** خونریزی قابل توجه اتفاق نمی‌افتد مگر اینکه زخم وجود داشته باشد.

**درمان:** جهت جلوگیری از خونریزی ناشی از استرس، **داروهای PPI** از H2-بلوکرها مؤثرتر هستند ولی از نظر مورتالیتی و پنومونی بیمارستانی تفاوت مشخصی با هم ندارند.

## خونریزی با منشأ روده کوچک

این خونریزی‌ها در دسترس آندوسکوپ فوقانی استاندارد نیستند، بنابراین تشخیص آنها مشکل است. شایع‌ترین محل خونریزی نامعلوم (Obscure) گوارشی، روده کوچک است.

**اتیولوژی:** خونریزی در روده کوچک **ناشایع** است. شایع‌ترین علت خونریزی روده کوچک **اکتازی‌های عروقی، تومورها** (تومورهای استرومال گوارشی، کارسینوئید، آدنوکارسینوم، لنفوم و متاستازها)، **اروزیون‌ها و زخم‌های ناشی از NSAID** می‌باشند.

۱ـ شایع‌ترین علت خونریزی قابل توجه دستگاه گوارش تحتانی در کودکان، **دیورتیکول مکل** است.

۲ـ شایع‌ترین علت خونریزی نامعلوم (Obscure) گوارشی در قبل از ۵۰-۴۰ سالگی، **تومورهای روده کوچک** می‌باشند.

۳ـ شایع‌ترین علت خونریزی نامعلوم (Obscure) گوارشی در سنین بیشتر از ۶۰-۵۰ سالگی، **اکتازی‌های عروقی و ضایعات ناشی از NSAID** می‌باشند.

**درمان:** **اکتازی‌های عروقی** باید به کمک **آندوسکوپی** درمان شوند. **ترکیبات استروژن / پروژسترون** نیز ممکن است برای اکتازی‌های عروقی به کار برده شوند. **اکتروتاید و تالیدوماید** هم به کار برده شده‌اند ولی اثربخشی آنها ثابت نگردیده‌اند.

**نکته:** ضایعات ایزوله مانند تومورها غالباً با رزکسیون جراحی درمان می‌شوند.

**مثال: مرد ۷۰ ساله‌ای که با آنمی و چند نوبت ملنا مراجعه نموده است؛ در بررسی‌های آندوسکوپیک و رادیولوژیک نکته‌ای یافت نشد. کدام یک از موارد زیر به عنوان عامل خونریزی وی بیشتر مطرح است؟**

*(امتحان پایان ترم داخلی دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ خرداد ۸۵)*

الف) تومورهای روده بزرگ　ب) دیورتیکل مکل

ج) اکتازی‌های عروقی　د) زخم پپتیک

الف　ب　■　د

## خونریزی با منشأ کولون

**تعریف و اتیولوژی:** **هموروئید** شایع‌ترین علت خونریزی از LGIB را تشکیل می‌دهد. **فیشرهای آنال** می‌توانند درد و خونریزی جزئی ایجاد کنند. بعد از Rule out علل موضعی در ناحیه آنال (**هموروئید و فیشر**) شایع‌ترین علل خونریزی از LGIB در بالغین عبارتند از: **دیورتیکول، اکتازی‌های عروقی، نئوپلاسم‌ها (آدنوکارسینوما) و کولیت (ناشی از عفونت، IBD، ایسکمی)**.

۱ـ شایع‌ترین علت خونریزی از دستگاه گوارش تحتانی در بالغین، **هموروئید** است.

۲ـ شایع‌ترین علت خونریزی قابل توجه کولون در بچه‌ها و نوجوانان، **IBD و پولیپ‌های juvenile** است.

۳ـ **اکتازی‌های عروقی** بیشتر در قسمت **پروگزیمال کولون افراد بالای ۷۰ سال** دیده می‌شوند.

۴ـ شایع‌ترین نئوپلاسم‌های عامل خونریزی از دستگاه گوارش تحتانی، **آدنوکارسینوم‌ها** می‌باشند.

۵ـ شایع‌ترین کولیت‌های خونریزی‌دهنده، ناشی از **بیماری‌های التهابی روده (IBD) یا عفونت** می‌باشند.

۶ـ در موارد خونریزی از پولیپ‌های کولون، از **پولیپکتومی** به وسیله **آندوسکوپ** استفاده می‌شود.

۷ـ در خونریزی‌های کولونی شدید، پایدار یا راجعه که از طریق درمان طبی یا آندوسکوپی قابل درمان نباشند، **جراحی** اندیکاسیون دارد.

**دیورتیکول:** خونریزی از دیورتیکول **ناگهانی، معمولاً بدون درد، بعضی اوقات Massive و اغلب از کولون راست** می‌باشد. این خونریزی در ۸۰٪ موارد **خودبه‌خود** بند می‌آید و در ۲۵-۱۵٪ موارد **عود** می‌نماید.

**نکته:** خونریزی جزئی **و مخفی** کاراکتریستیک خونریزی از دیورتیکول نیست.

**درمان:** درمان خونریزی ناشی از دیورتیکول مختلف بوده و به قرار زیر است:

**۱ـ اگر دیورتیکول در حال خونریزی در کولونوسکوپی مشاهده شود:** درمان آندوسکوپیک

**۲ـ اگر دیورتیکول در حال خونریزی در آنژیوگرافی مشاهده گردد:** آمبولیزاسیون شریانی

**۳ـ اگر خونریزی عود کند یا پایدار بماند:** رزکسیون جراحی سگمانی که خونریزی می‌کند.

**اکتازی‌های کولون:** در **افراد مسن** خونریزی از اکتازی‌های عروقی کولون راست، ممکن است **مخفی یا آشکار** باشد. این خونریزی‌ها تمایل به مزمن شدن دارند و فقط در بعضی از موارد از نظر همودینامیک قابل توجه می‌باشند. درمان اکتازی‌ها به روش **آندوسکوپی** می‌باشد.

**مثال: شایع‌ترین علت خونریزی گوارشی تحتانی در یک آقای ۳۶ ساله چیست؟** *(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) هموروئید　ب) فیشر آنال

ج) دیورتیکولوز کولون　د) کانسر سیگموئید

■　ب　ج　د

**مثال: شایع‌ترین علت Massive Lower GI Bleeding کدام یک از موارد زیر است؟** *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۴)*

الف) دیورتیکولوز　ب) آنژیودیسپلازی

ج) کانسر کولون　د) کولیت اولسروز

■　ب　ج　د

**مثال: مرد ۷۵ ساله با خونریزی حجیم بدون درد از رکتوم از یک ساعت قبل به اورژانس مراجعه کرده است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) کولیت ایسکمیک　ب) دیورتیکولوز

ج) کانسر رکتوم　د) هموروئید

الف　■　ج　د

# چگونگی برخورد با بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی

## ارزیابی اولیه

بهترین روش ارزیابی بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی، **اندازه‌گیری ضربان قلب و فشارخون** است. به علت کاهش متناسب پلاسما و گلبول قرمز، میزان **هموگلوبین** در اوائل خونریزی **طبیعی یا فقط مختصری کاهش یافته است** و ممکن است **۷۲ ساعت لازم باشد** تا میزان هموگلوبین افت کند.

**نکته:** بیماران دارای **خونریزی آهسته و مزمن گوارشی ممکن است علی‌رغم ضربان قلب و فشارخون طبیعی، میزان هموگلوبین بسیار پایینی داشته باشند.** با ظهور **آنمی فقرآهن** میزان MCV کاهش و میزان RDW افزایش می‌یابد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** تزریق خون هنگامی اندیکاسیون دارد که **هموگلوبین کمتر از 7 gr/dl** باشد.

**مثال:** آقای ۳۵ ساله‌ای با شکایت هماتمز و ملنا به اورژانس مراجعه نموده است. **فشارخون ۹۵/۴۵ میلی‌متر جیوه، نبض ۱۱۰ در دقیقه و تست تیلت مثبت** است. اقدام مناسب درمانی بعدی کدام است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۸۹)*

الف) Packed cell ایزوگروپ
ب) پانتوپرازول وریدی
ج) پلاسمای منجمد تازه (FFP)
د) نرمال سالین سریع

الف ب ج

**مثال:** **بهترین روش** ارزیابی اولیه شدت خونریزی در یک بیمار با **خونریزی گوارشی** کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) اندازه‌گیری فشارخون و ضربان قلب بیمار
ب) گذاشتن NG-Tube
ج) اندازه‌گیری سطح هموگلوبین
د) آندوسکوپی فوقانی

ب ج د

**مثال:** خانم ۲۸ ساله با ملنا از ۳ روز قبل و Hb=9، تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرد که زخم با لخته چسبیده تمیز در بولب دئودنوم دیده می‌شود. کدام اقدام نادرست است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) تزریق یک واحد خون هم‌گروه
ب) مصرف پنتوپرازول وریدی
ج) NPO کردن بیمار به مدت ۲۴ ساعت
د) تست برای میکروب هلیکوباکتر

ب ج د

## افتراق خونریزی گوارشی فوقانی از تحتانی

۱ـ **هماتمز** نشانه خونریزی قسمت **فوقانی** دستگاه گوارش **(بالاتر از لیگامان تریتز)** است. ملنا بر وجود خون حداقل به مدت **۱۴ ساعت (تا ۵-۳ روز)** در دستگاه GI دلالت دارد. هر چه منشأ خونریزی **پروگزیمال‌تر** باشد، احتمال **ملنا** بیشتر است. **هماتوشزی** نشاندهنده خونریزی از **دستگاه گوارش تحتانی** است اما اگر خونریزی دستگاه گوارش فوقانی آنقدر وسیع باشد که فرصت ایجاد ملنا نباشد، به صورت هماتوشزی بروز می‌کند.

۲ـ اگر تظاهر خونریزی دستگاه گوارش فوقانی به صورت **هماتوشزی** باشد با **عدم ثبات همودینامیک و کاهش هموگلوبین** همراه است.

۳ـ خونریزی در **روده کوچک** به شکل **ملنا** یا **هماتوشزی** تظاهر پیدا می‌کند.

۴ـ سایر شواهد به نفع خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی شامل **تشدید صداهای روده‌ای و بالا رفتن BUN (به دلیل کاهش حجم پلاسما و جذب پروتئین‌های خون از روده کوچک)** می‌باشند.

۵ـ در ۱۸٪ از مبتلایان به خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی ممکن است آسپیراسیون نازوگاستریک غیرخونی باشد. در این موارد معمولاً منشأ خونریزی از دئودنوم است. در مواردی که مواد آسپیره شده به ظاهر غیرخونی است، بررسی آزمایشگاهی از لحاظ وجود خون مخفی هیچ‌گونه ارزش بالینی ندارد.

**مثال:** در تشخیص **خونریزی گوارشی فوقانی از تحتانی**، گزینه **غلط** کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) هماتوشزی همواره نشان‌دهنده خونریزی گوارشی تحتانی است.
ب) خونریزی از روده کوچک ممکن است بصورت ملنا یا هماتوشزی باشد.
ج) افزایش BUN در حضور کراتینین نرمال، نشانگر خونریزی گوارشی فوقانی است.
د) افزایش صداهای روده، نشان‌دهنده خونریزی گوارشی فوقانی است.

ب ج د

## چگونگی برخورد با خونریزی گوارشی فوقانی

۱ـ در هنگام مراجعه، بیماران از نظر خونریزی بعدی و مرگ به دو گروه High risk و Low risk تقسیم‌بندی می‌شوند. ویژگی‌هایی که در ابتدا پیش‌بینی‌کننده خونریزی مجدد و مرگ هستند، عبارتند از:

**الف) اختلالات همودینامیک:** تاکی‌کاردی و هیپوتانسیون
**ب) سن بالا**
**ج) بیماری‌های همراه**

۲ـ در هنگام مراجعه می‌توان **انفوزیون PPI** را به دلایل زیر در نظر گرفت:

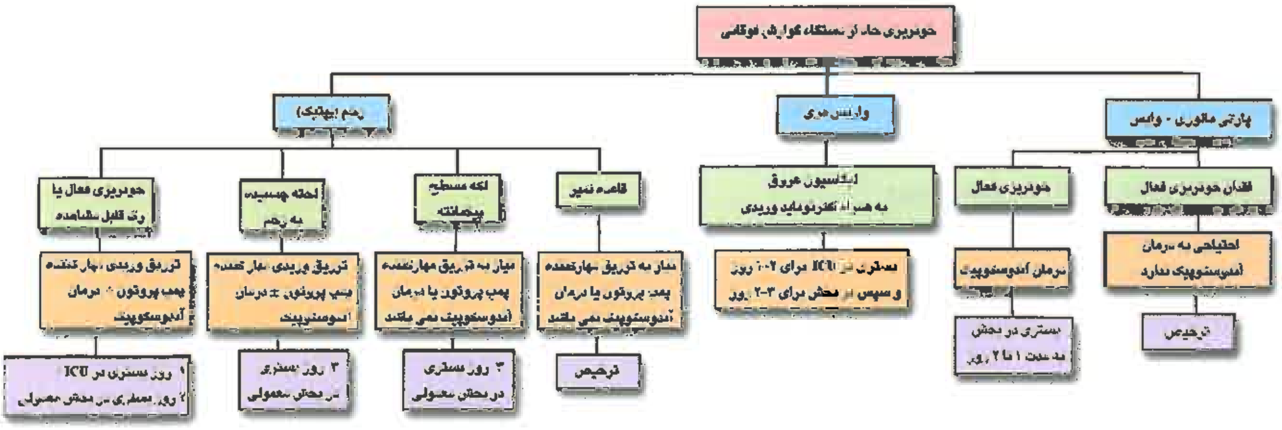
**الف)** موجب کاهش مشاهده نشانه‌های زخم High risk مثل خونریزی فعال می‌گردد.
**ب)** نیاز به درمان آندوسکوپیک را کم می‌کند.
**ج)** ولی پیامدهای بالینی مثل ادامه خونریزی، عمل جراحی یا مرگ را کاهش نمی‌دهد.

۳ـ تجویز **اریترومایسین ۲۵۰mg** (یک محرک حرکت دستگاه GI) به صورت وریدی تقریباً **۳۰ دقیقه قبل از آندوسکوپی** لازم است تا با آندوسکوپی بهتر بتوانیم دستگاه گوارش را ببینیم. تجویز اریترومایسین موجب **افزایش مختصر و معنادار تشخیص و کاهش موارد آندوسکوپی مجدد** می‌شود.

۴ـ در بیماران **سیروتیک** که با خونریزی گوارشی فوقانی مراجعه می‌کنند در بدو مراجعه وحتی قبل از آندوسکوپی باید تحت درمان **آنتی‌بیوتیکی** قرار گیرند **(مثل کینولون و سفتریاکسون)** و یک داروی وازواکتیو **(اوکترئوتاید، ترلی‌پرسین، سوماتواستاتین، واپرئوتاید)** دریافت کنند **(۱۰۰٪ امتحانی)**. آنتی‌بیوتیک موجب **کاهش عفونت باکتریایی، خونریزی مجدد و مرگ و میر** در این بیماران می‌شود. داروهای وازواکتیو، کنترل خونریزی در ۱۲ ساعت اول بعد از مراجعه را بهبود می‌بخشد.

۵ـ در بیشتر بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی فوقانی، **آندوسکوپی فوقانی** باید طی **۲۴ ساعت** انجام گیرد. در بیماران High risk (مثل بیماران با **همودینامیک Unstable و سیروزی**) آندوسکوپی باید در طی **۱۲ ساعت** انجام شود **(آندوسکوپی زودهنگام)**.

۶ـ در مبتلایان به **خونریزی شدید** و یافته‌های آندوسکوپی **High risk (مثل واریس، زخم با خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده)** درمان هموستاتیک با آندوسکوپ مفید است؛ در صورتی که در بیماران **Low risk (عدم وجود رگ در قاعده زخم، پارگی مالوری ـ ویس بدون خونریزی، گاستروپاتی اروزیو یا**




شکل ۵-۳. الگوریتم نحوه برخورد با مبتلایان به خونریزی حاد دستگاه گوارش فوقانی (۱۰۰٪ امتحانی)

**خونریزی‌دهنده)** که هموگلوبین و علائم حیاتی Stable است و هیچ بیماری طبی ندارند می‌توان بیمار را مرخص کرد **(شکل ۵-۳)**.

**مثال:** در بیماری که به علت ملنا مراجعه و در بیمارستان بستری شده است، در آندوسکوپی Clean-doudenal ulcer گزارش می‌شود. کدام یک از گزینه‌های زیر را به عنوان اقدام بعدی توصیه می‌کنید؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۶)*

الف) ترخیص بیمار در عرض ۲۴ ساعت بعد از Stable شدن و تجویز درمان دارویی خوراکی

ب) تجویز امپرازول وریدی به مدت ۴۸ ساعت و ترخیص بیمار بعد از ۳ روز

ج) شروع درمان دارویی خوراکی و ترخیص بیمار بعد از یک هفته

د) درمان آندوسکوپیک با Heater Probe و شروع درمان خوراکی بعد از ۴۸ ساعت

**مثال:** درباره خانم ۳۸ ساله‌ای که با خونریزی فوقانی گوارشی مراجعه نموده است و در آندوسکوپی فوقانی انجام شده اولسر حاد در بولب اثنی عشر یافت شده است. در مورد تصمیم‌گیری بعدی براساس ماهیت بستر زخم کدام یک از جملات زیر صحیح نیست؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تبریز ـ تیر ۸۶)*

الف) در صورت مشاهده Visible vessel درمان با PPI وریدی به همراه درمان آندوسکوپی باید انجام گردد.

ب) در صورت مشاهده Adherent clot درمان با PPI وریدی با یا بدون درمان آندوسکوپی باید انجام گردد.

ج) در صورت مشاهده Flat pigmented spot درمان وریدی با PPI با یا بدون درمان آندوسکوپیک باید انجام گردد.

د) در صورت مشاهده اولسر Clean base درمان آندوسکوپی موردی ندارد و بیمار با درمان خوراکی قابل ترخیص است.

**مثال:** آقای ۲۸ ساله با استفراغ شکلاتی رنگ از چند ساعت قبل مراجعه نموده. فشارخون ۱۲۰/۸۰ میلی‌مترجیوه و بدون تغییر ارتواستاتیک، مابقی معاینه در حد طبیعی است. در بررسی‌ها Hb=14g /dL و در آندوسکوپی فوقانی Flat, pigmented spot ulcer در اثنی‌عشر گزارش شده است. در مورد این بیمار چه اقدامی مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۹)*

الف) بستری در بخش و تجویز مهارکننده‌های پمپ پروتون وریدی

ب) ترخیص وی با داروهای خوراکی

ج) بستری در بخش و مراقبت از بیمار

د) بستری در ICU و انجام درمان آندوسکوپیک زخم

**مثال:** مرد ۵۰ ساله‌ای به علت استفراغ خونی در بیمارستان بستری شده است. ایشان سابقه بیماری خاصی نمی‌دهد. در معاینه BP=80 /60mmHg و PR=120 /min دارد. بعد از تجویز مایع و Stable شدن وضعیت همودینامیک بیمار برای وی آندوسکوپی فوقانی انجام گردیده که یک زخم دئودنوم با رگ قابل رؤیت (Visible vessel) گزارش گردیده است. تمام اقدامات درمانی برای بیمار پیشنهاد می‌شود؛ بجز: *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ مرداد ۹۰)*

الف) تزریق اپی‌نفرین در زخم

ب) پنتاپرازول وریدی

ج) بستری بیمار در ICU

د) مشاوره جراحی و لاپاراتومی

**مثال:** آقای ۴۰ ساله‌ای با خونریزی گوارشی مراجعه کرده است. در آندوسکوپی Visible vessel رؤیت و اقدام لازم جهت جلوگیری از خونریزی مجدد انجام شده است. پس از آندوسکوپی به بخش اورژانس منتقل می‌شود. برای بیمار چه تصمیمی می‌گیرید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۸۹)*

الف) ترخیص با دستور دارویی

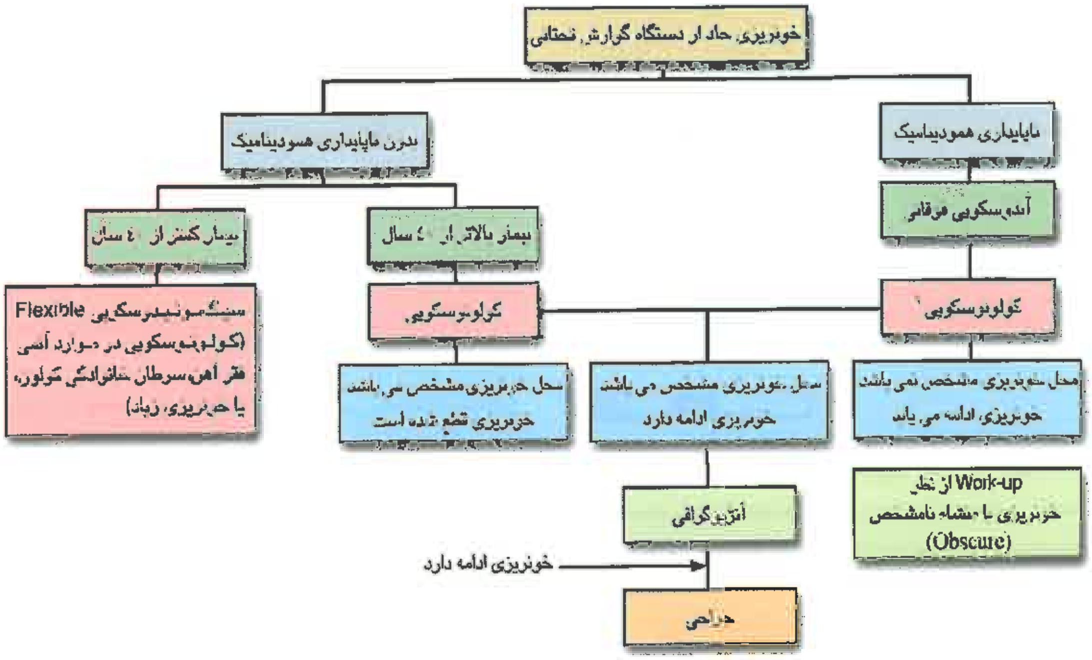
ب) بستری در بخش گوارش به مدت حداقل ۳ روز

ج) انتقال به ICU

د) مشاوره جراحی جهت عمل جراحی اورژانس

**مثال:** بیمار آقای ۵۰ ساله با سابقه سیروز ناشی از هپاتیت B با دفع مدفوع سیاه رنگ مراجعه نموده است. در معاینه، بیمار رنگ پریده است و فشارخون 110 /70 mmHg بدون تغییرات ارتوستاتیک دارد. در آزمایش Hb=11.5g /dl، INR=1.3 دارد. پس از گذاشتن لوله معده، خون تیره خارج شده با شستشو سریع پاک می‌شود. پس از شروع مایعات وریدی، مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۹۰)*

الف) تجویز ویتامین K و FFP وریدی




۱ـ در صورتی که خونریزی وسیع شستشوی کولون را امکان‌پذیر نکند، آنژیوگرافی انجام شود.

۲ـ بعضی از پزشکان پیشنهاد می‌کنند در سن زیر ۴۰ سال نیز جهت بررسی خونریزی رکتوم (با هر شدتی) کولونوسکوپی انجام شود.

**شکل ۶-۳.** الگوریتم نحوه برخورد با بیمار مبتلا به خونریزی از دستگاه گوارش تحتانی (۱۰۰٪ امتحانی)

ب) تجویز گلبول قرمز متراکم

ج) درخواست آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی

د) گذاشتن سوند بلاک‌مور در مری

الف | ب | | د

**مثال: خانم ۲۵ ساله، باردار، دچار هماتمز شده است. در آندوسکوپی انجام شده تشخیص Mallory-weiss tearing بدون خونریزی فعال مطرح شده است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟**

*(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۵)*

الف) درمان آندوسکوپی و بستری در بخش برای ۲-۱ روز

ب) درمان آندوسکوپی و ترخیص بیمار

ج) بستری در بخش ۲-۱ روز بدون درمان آندوسکوپی

د) ترخیص بیمار بدون درمان آندوسکوپی

الف | ب | ج |

**مثال: بیمار آقای ۲۵ ساله با شرح حال استفراغ خونی تیره از ۶ ساعت قبل مراجعه کرده است. پس از Stable شدن، آندوسکوپی می‌شود که زخم خونریزی‌دهنده اثنی‌عشر همراه با Vissible Vessal دارد. کدام گزینه توصیه ارجح است؟**

*(بورد داخلی ـ شهریور ۹۳)*

الف) IV PPI Therapy

ب) IV PPI Therapy + Endoscopic Therapy

ج) Endoscopic Therapy

د) نیاز به IV PPI Therapy یا Endoscopic Therapy ندارد.

الف | | ج | د

## چگونگی برخورد با خونریزی گوارشی تحتانی

۱ـ در بیماران با هماتوشزی که وضعیت همودینامیک آنها Unstable است، اولین اقدام **آندوسکوپی فوقانی** است تا خونریزی گوارشی فوقانی در آنها Rule Out شود.

۲ـ در اکثر بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی تحتانی، **کولونوسکوپی** بعد از تجویز محلول لاواژ از راه دهان، روش انتخابی است، مگر آنکه خونریزی **Massive** باشد که در این شرایط **آنژیوگرافی** توصیه می‌گردد.

۳ـ در بیمارانی که وضعیت همودینامیک آنها Stable است:

**الف)** اگر بیمار **کمتر از ۴۰ سال** داشته باشد، خونریزی خفیف باشد، **سیگموئیدوسکوپی Flexible** انجام می‌شود. البته در افراد کمتر از ۴۰ سال هم در صورت وجود **سابقه خانوادگی کانسر کولون، آنمی فقر آهن یا خونریزی زیاد** باید **کولونوسکوپی** صورت پذیرد.

**ب)** اگر سن بیمار **۴۰ سال و بیشتر** باشد باید **کولونوسکوپی** صورت پذیرد.

۴ـ اگر با وجود کولونوسکوپی منبع خونریزی یافت نگردید می‌توان از اسکن گلبول‌های قرمز نشان‌دار شده با $^{99m}TC$ یا CT آنژیوگرافی کمک گرفت که **«CT آنژیوگرافی»** بهتر است.

۵ـ در **خونریزی‌های فعال** دستگاه گوارش تحتانی، **آنژیوگرافی** علاوه بر مشخص کردن محل خونریزی، امکان درمان آن را با انفوزیون داخل شریانی وازوپرسین یا آمبولیزاسیون فراهم می‌آورد. حتی بعد از قطع خونریزی، ناهنجاری‌های عروقی مانند تومورهای عروقی و یا اکتازی‌های عروقی ممکن است توسط **آنژیوگرافی** مشخص شوند **(شکل ۶-۳)**.

**مثال:** آقای ۳۲ ساله‌ای با ملنا به اورژانس بیمارستان امام خمینی مراجعه نموده است. کدام یک از اقدامات زیر ارجح است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) آندوسکوپی اورژانس ب) ارزیابی همودینامیک

ج) CT-scan ریه با کنتراست وریدی د) انفوزیون Packed cell

---

**مثال:** خانم ۵۵ ساله به علت شکایت از دفع خون روشن به طور ناگهانی و به مقدار زیاد از رکتوم از ۳ ساعت گذشته مراجعه می‌کند. در معاینه تعداد ضربان قلب ۱۲۰ در دقیقه و فشار خون در حالت دراز کشیده ۷۰/۴۰ میلی متر جیوه می‌باشد. پس از گرفتن رگ و تجویز سرم و پایدار نمودن نسبی بیمار مناسب‌ترین اقدام تشخیصی اولیه برای بیمار کدام یک می‌باشد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) کولونوسکوپی توتال ب) انتروسکوپی روده باریک

ج) آندوسکوپی فوقانی د) آنژیوگرافی اورژانس

---

**مثال:** خانمی ۳۵ ساله به علت هماتوشزی مراجعه نموده است، درد شکم ندارد. سابقه مصرف NSAID نداشته، در معاینه فشارخون خوابیده و نشسته ۱۲۰/۸۰ باشد. ملتحمه Pale بوده. سایر معاینات نرمال است. در آزمایشات Na=130، Hb=9، ALP=300، AST=30، Ferritin=3، Bili ((Direct=0.2، Total=1))، ALT=40، اولین اقدام تشخیصی چیست؟

*(پرانترنی اسفند ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) آندوسکوپی فوقانی ب) رکتوسیگموئیدوسکوپی

ج) کولونوسکوپی کامل د) آنژیوگرافی

---

**مثال:** خانم ۵۷ ساله با شکایت یبوست و دفع خون روشن از مقعد از دو ماه قبل مراجعه کرده است. در معاینه هموروئید واضح مشهود است. اقدام بعدی کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) ارجاع برای جراحی ب) ارجاع برای کولونوسکوپی

ج) ارجاع برای انجام باریوم انما د) بررسی مانومتری آنورکتال

---

**مثال:** بیمار آقای ۴۸ ساله‌ای است که به دلیل خونریزی شدید از رکتوم مراجعه کرده است. در معاینه کاملاً رنگ پریده بوده و در اندازه‌گیری فشارخون، تغییرات ارتوستاتیک دارد. هموگلوبین بیمار نیز افت واضح دارد. کدام اقدام در این بیمار، جزو اقدامات اولیه نیست؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) رکتوسیگموئیدسکوپی اورژانسی ب) گرفتن دو رگ و اصلاح حجم

ج) آندوسکوپی فوقانی اورژانسی د) بستری کردن بیمار در ICU

---

**مثال:** بیمار ۵۰ ساله با دفع خون روشن از مقعد بطور متناوب از یک ماه قبل مراجعه کرده است. توسط متخصص داخلی رکتوسیگموئیدسکوپی انجام و هموروئید گرید ۲ گزارش شده است. درمان موضعی انجام شده ولی خونریزی ادامه دارد. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟ *(دستیاری - اردیبهشت ۹۵)*

الف) آندوسکوپی فوقانی

ب) کولونوسکوپی کامل

ج) CT-Scan شکم و لگن

د) ادامه درمان و اطمینان خاطر دادن به بیمار

---

**مثال:** آقای ۴۸ ساله با هماتوشزی مراجعه نموده است. علایم حیاتی، Stable می‌باشد و Tilt منفی است. اقدام بعدی کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) آندوسکوپی ب) کولونوسکوپی

ج) آنژیوگرافی مزانتر د) اسکن RBC

---

**مثال:** مرد ۳۷ ساله‌ای با خونریزی شدید از رکتوم مراجعه نموده است. فشار بیمار پایین است. بعد از دادن مایع، آندوسکوپی انجام شد و نرمال بود، کولونوسکوپی به علت خون زیاد در روده قابل قضاوت نمی‌باشد. قدم بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان - تیر ۹۵)*

الف) اسکن گلبول قرمز ب) آنژیوگرافی

ج) کپسول آندوسکوپی د) انتروسکوپی

---

## خونریزی گوارشی با منشأ نامعلوم

خونریزی گوارشی نامعلوم به مواردی اطلاق می‌شود که با استفاده از آندوسکوپی روتین و مواد حاجب منشأ خونریزی پایدار یا راجعه مشخص نشود. این خونریزی‌ها ممکن است به صورت آشکار (ملنا و هماتوشزی) یا مخفی (آنمی فقرآهن) تظاهر پیدا کنند. نحوه برخورد با خونریزی‌های دستگاه گوارشی با منشأ نامعلوم به قرار زیر است:

۱ـ اگر خونریزی با منشأ نامعلوم Massive باشد اولین اقدام تشخیصی، **آنژیوگرافی** است.

۲ـ در سایر موارد خونریزی با منشأ نامعلوم می‌توان از **آندوسکوپی Video Capsule** به عنوان اولین اقدام تشخیصی استفاده کرد. به کمک این روش می‌توان **تمام روده کوچک** را مورد بررسی قرار داد. همچنین می‌توان از **Push enteroscopy** نیز برای ارزیابی اولیه استفاده نمود. در Push enteroscopy از یک کولونوسکوپ اطفال یا یک آنتروسکوپ مخصوص برای مشاهده **تمام دئودنوم و قسمتی از ژژنوم** استفاده می‌شود (**شکل ۷-۳**).

**توجه:** آندوسکوپی Video Capsule و Push enteroscopy نسبت به هم چه مزایایی دارند:

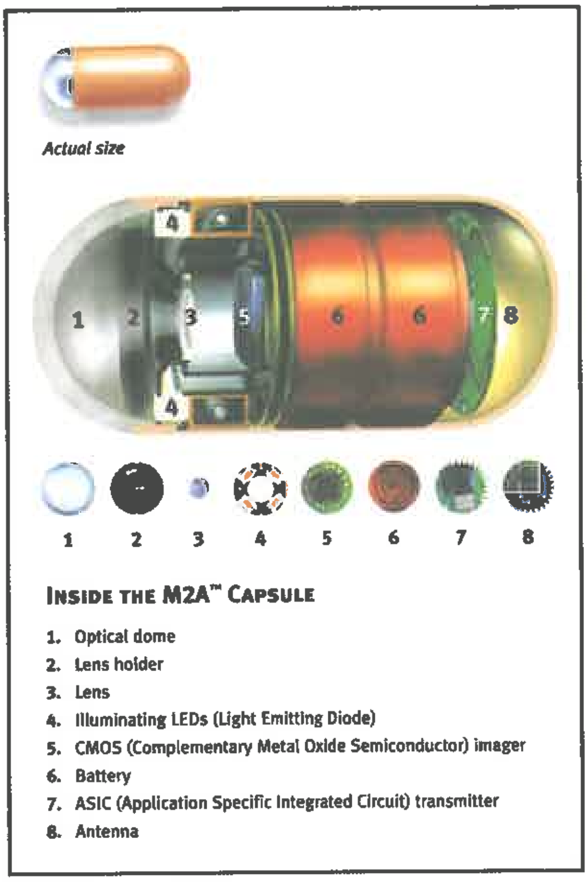
**الف)** در آندوسکوپی Video Capsule میزان کشف یافته‌های بالینی ۵۶٪ است در حالی که در Push enteroscopy این میزان ۲۶٪ است.

**ب)** در آندوسکوپی Video Capsule امکان انجام **بیوپسی و اقدامات درمانی** وجود ندارد؛ در حالی که در Push enteroscopy این امکان وجود دارد.

**ج)** به کمک آندوسکوپی Video Capsule امکان مشاهده **تمام روده کوچک** وجود دارد، حال آنکه در Push enteroscopy فقط **تمام دئودنوم و بخشی از ژژنوم** قابل مشاهده است.

۳ـ اگر آندوسکوپی Video Capsule **مثبت** باشد، Management براساس یافته‌های کشف شده صورت می‌گیرد.

۴ـ اگر آندوسکوپی Video Capsule منفی باشد، می‌توان بیمار را تحت




**شکل ۷-۳.** آندوسکوپی Video Capsule

نظر (Observe) قرار داد یا اگر بیمار خونریزی مجدد، احتیاج به انتقال خون یا بستری در بیمارستان داشت، بررسی‌های بیشتر انجام داد.

۵ـ هم اکنون روش‌های جدید تصویربرداری مثل CT انتروگرافی و MR انتروگرافی برای بررسی روده کوچک به کار می‌روند.

۶ـ به کمک سینتی‌گرافی با $^{99m}$TC-Pertechnetate می‌توان دیورتیکول مکل به خصوص در بیماران جوان را تشخیص داد.

۷ـ زمانی که تمام تست‌های فوق منفی بوده و بیمار کماکان خونریزی پایدار یا راجعه شدید که احتیاج به انتقال خون دارد، داشته باشد، آندوسکوپی حین جراحی[1] اندیکاسیون دارد.

**مثال:** خانم ۵۵ ساله‌ای با سابقه ملنا به طور متناوب در سه ماه اخیر بدون درد شکمی مراجعه می‌کند. سابقه مصرف دارویی نداشته است. در معاینه مخاط ملتحمه رنگ پریده بوده و فشار خون طبیعی است. در CBC به عمل آمده Hb = 9 g/dL و MCV = 70fL دارد. در **آندوسکوپی و کولونوسکوپی انجام شده یافته غیرطبیعی ندارد**. کدام یک از روش‌های زیر در این مرحله برای تشخیص توصیه می‌گردد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۵)*

الف) Video capsule endoscopy

ب) Abdominal angiography

ج) Magnetic Resonance enterography

1- Intraoperative Endoscopy

د) Intra – operative endoscopy

## مثبت شدن آزمون خون مخفی در مدفوع

تست خون مخفی (Occult blood) فقط برای غربالگری کانسر کولورکتال توصیه می‌شود. این تست از چه زمانی باید انجام شود؟

۱ـ برای افراد با خطر متوسط برای کانسر کولورکتال از ۵۰ سالگی

۲ـ برای افراد دارای یک خویشاوند درجه اول مبتلا به سرطان کولورکتال در سن ۶۰ سالگی یا بالاتر و یا برای افرادی که ۲ خویشاوند درجه دوم مبتلا به سرطان کولورکتال دارند از ۴۰ سالگی.

**توجه:** اگر تست خون منفی مثبت شود، باید حتماً **کولونوسکوپی** انجام شود. اگر کولونوسکوپی منفی بود، ارزیابی بیشتری لازم نسبت مگر اینکه بیمار آنمی فقرآهن یا علائم GI داشته باشد.

**توجه:** در هر بیمار میانسال به بالا (به ویژه آقایان) در صورت وجود آنمی **فقرآهن باید کولونوسکوپی انجام شود.**

**مثال:** مرد ۳۵ ساله‌ای با شکایت از ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده، **آنمی فقرآهن** دارد. از درد شکم، تهوع و استفراغ و کاهش وزن شاکی نیست و هماتمز و ملنا نداشته است. سابقه اهدای خون ندارد و TTG Ab منفی است. آزمایش مدفوع از نظر **Occult Blood مثبت است**. کدام اقدام را توصیه می‌کنید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) تجویز فروس سولفات

ب) انجام کولونوسکوپی

ج) انجام آندوسکوپی فوقانی

د) بررسی روده باریک با Video capsule endoscopy

**مثال:** آقای ۵۰ ساله‌ای به علت ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده است. در معاینه غیر از **رنگ‌پریدگی** نکته دیگری ندارد. سابقه دفع خون روشن یا ملنا ندارد **Hb=11.5gr/dL** و **Ferritin=5mg/dL** است. بررسی خون مخفی در مدفوع برای ۳ نوبت منفی است. چه اقدام بعدی را برای بیمار توصیه می‌کنید؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۸)*

الف) رادیوگرافی دستگاه گوارش فوقانی با باریوم

ب) باریوم انما

ج) کولونوسکوپی کامل

د) به بررسی گوارشی نیازی ندارد.

**یادداشت**



## یادم باشد که:

۱ـ شایع‌ترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، **زخم پپتیک** است.

۲ـ **پیش آگهی واریس مری** نسبت به سایر علل خونریزی گوارشی فوقانی **بدتر** است.

۳ـ بهترین روش ارزیابی اولیه بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی، **اندازه‌گیری ضربان قلب و فشار خون** است.

۴ـ **تزریق خون** هنگامی اندیکاسیون دارد که **هموگلوبین بیمار کمتر از 7 gr/dL** باشد.

۵ـ اگر در آندوسکوپی بیمار مبتلا به خونریزی گوارشی، زخم پپتیک وجود داشته باشد، براساس ضایعات آندوسکوپیک اقدامات درمانی به قرار زیر است:

**الف) خونریزی فعال یا رگ قابل مشاهده وجود داشته باشد:** تزریق وریدی PPIs + درمان آندوسکوپیک، ۱ روز بستری در ICU و ۲ روز بستری در بخش معمولی

**ب) لخته چسبیده به زخم وجود داشته باشد:** تزریق وریدی PPIs± درمان آندوسکوپیک، ۳ روز بستری در بخش معمولی

**ج) لکه مسطح پیگمانته مشاهده شود:** نیازی به درمان آندوسکوپیک یا تزریق وریدی PPIs وجود ندارد؛ ۳-۲ روز بستری در بخش معمولی

**د) اگر قاعده زخم تمیز باشد:** نیازی به درمان آندوسکوپیک، تزریق وریدی PPIs و بستری وجود ندارد و بیمار ترخیص می‌شود.

۶ـ در بیمارانی که دچار خونریزی گوارشی تحتانی هستند، اقدامات به شرح زیر است:

**الف)** اگر همودینامیک بیمار **Unstable** باشد و دچار **هماتوشزی** باشد اول باید **آندوسکوپی فوقانی** انجام شود.

**ب)** اگر وضعیت همودینامیک بیمار Stable باشد، اقدامات بعدی به شکل زیر است:

- **اگر بیمار زیر ۴۰ سال باشد:** سیگموئیدوسکوپی Flexible
- **اگر بیمار ۴۰ سال یا بیشتر باشد:** کولونوسکوپی

۷ـ مبتلایان به بیماری قلبی ـ عروقی که با خوردن آسپرین Low-dose دچار خونریزی از زخم پپتیک گردیده‌اند؛ **باید هرچه سریع‌تر بعد از اپیزود خونریزی دوباره مصرف آسپرین را شروع نمایند (۱ تا ۷ روز بعد از خونریزی)**

۸ـ بیماران مبتلا به خونریزی، **غیرمرتبط با H. Pylori یا NSAIDs** باید تحت درمان با **داروهای PPI تا تمام عمر** قرار گیرند.

۹ـ در بیماران سیروتیک با خونریزی گوارشی فوقانی، **آندوسکوپی اورژانس** باید در عرض **۱۲ ساعت** انجام شود. اگر واریس مری وجود داشت **لیگاسیون آندوسکوپیک به همراه تجویز اکتروتاید** صورت پذیرد. اگر علی‌رغم این اقدامات خونریزی ادامه داشت **TIPS** باید کارگذاری شود.

۱۰ـ در **بیماران سیروتیک** که با **خونریزی گوارشی فوقانی** مراجعه می‌کنند در بدو مراجعه و حتی قبل از آندوسکوپی، باید تحت درمان **آنتی‌بیوتیکی** قرار گیرند **(مثل کینولون و سفتریاکسون)** و یک داروی وازواکتیو مثل **اوکتروتاید** دریافت کنند **(۱۰۰٪ امتحانی)**

۱۱ـ در خونریزی‌های گوارشی فوقانی ۳۰ دقیقه قبل از آندوسکوپی باید **250 mg اریترومایسین وریدی** تجویز شود.

۱۲ـ شایع‌ترین علت **خونریزی نامعلوم (Obscure) گوارشی** در سنین بیشتر از ۶۰-۵۰ سالگی، **اکتازی‌های عروقی و ضایعات ناشی از NSAID** است.

۱۳ـ خونریزی ناشی از دیورتیکول کولون، **ناگهانی، بدون درد و Massive** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱۴ـ اگر خونریزی با منشأ نامعلوم **Massive** باشد اولین اقدام تشخیصی، **آنژیوگرافی** است.

۱۵ـ در سایر موارد **خونریزی با منشأ نامعلوم** می‌توان از **آندوسکوپی Video capsule** به عنوان اولین اقدام تشخیصی استفاده کرد.

۱۶ـ **تست خون مخفی (Occult blood) فقط برای غربالگری کانسر کولورکتال** به کار می‌رود. اگر تست Occult blood مثبت بود باید حتماً **کولونوسکوپی** انجام شود.

۱۷ـ در هر **بیمار میانسال به بالا (به ویژه آقایان)** در صورت وجود **آنمی فقرآهن** باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

# ۴ بیماری‌های مری

سیسیل ۲۰۱۶

## آنالیز آماری فصل ۴

✧ درصد سوالات فصل ۴ در ۱۹ سال اخیر: ۶٪

✧ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱- رفلاکس معده به مری (GERD)، ۲- آشالازی، ۳- مری بارت (به‌ویژه مانیتورینگ با آندوسکوپی)، ۴- افتراق علل اختلالات حرکتی مری، ۵- دیسفاژی اوروفارنژیال، ۶- ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

## علایم بیماری‌های مری

■ **سوزش سردل (Heartburn یا Pyrosis):** شایع‌ترین علامت بیماری‌های مری، سوزش سردل است. از آنجایی که سوزش سردل، علامت اصلی بیماری رفلاکس معده به مری می‌باشد معمولاً **پس از غذاخوردن، درازکشیدن به پشت و یا افزایش فشار داخل شکم (خم‌شدن یا بلندکردن اجسام)** رخ می‌دهد. **غذاهای چرب یا تند و شکلات** ممکن است سبب ایجاد این علامت شوند.

**نکته:** **سوزش سردل** معمولاً با مصرف **آنتی‌اسید** به طور موقت برطرف می‌شود (شکل ۱-۴).

■ **دیسفاژی (بلع دشوار):** به **اشکال در عمل بلع**، دیسفاژی گفته می‌شود. بیمار می‌گوید که غذا در طی عبور از دهان به معده **گیر می‌کند** یا به **آهستگی پایین می‌رود**. دیسفاژی به علت **انسداد مکانیکی** مری ناشی از **التهاب مخاط مری یا اختلال حرکتی مری** ایجاد می‌شود.

■ **اودینوفاژی (بلع دردناک):** بلع دردناک اغلب به علت **ازوفاژیت عفونی یا زخم مری متعاقب خوردن قرص** می‌باشد و ندرتاً در **بیماری‌های ناشی از اسید** رخ می‌دهد.

■ **درد قفسه سینه (Chest Pain):** این علامت به علت **رفلاکس معده به مری یا اختلالات حرکتی مری** به وجود می‌آید. درد سینه‌ای که بیمار را از خواب بیدار کند در بیماری قلبی نادر بوده و بیشتر به نفع **بیماری‌های مری** می‌باشد. دردی که با **آنتی‌اسید** تسکین می‌یابد و یا دردی که **چند ساعت** طول می‌کشد و علامت دیگری نداشته باشد به نفع **اختلالات مری** می‌باشد. علت اکثر موارد درد قفسه سینه، **رفلاکس معده به مری (GERD)** است.



شکل ۱-۴. سوزش سردل ناشی از رفلاکس (GERD)

## بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)

■ **تعریف:** بیماری رفلاکس معده به مری (GERD) به مجموعه‌ای از علائم بالینی ناشی از **برگشت محتویات معده به درون مری** اطلاق می‌شود (شکل ۲-۴).

■ **اپیدمیولوژی:** رفلاکس شایع‌ترین بیماری مری است.

■ **پاتوژنز:** در محل اتصال مری به معده، منطقه‌ای با فشار استراحت بالاتر وجود دارد که به آن **اسفنکتر تحتانی مری (LES)** اطلاق می‌شود. سه مکانیسمی که موجب رفلاکس می‌شوند، عبارتند از:

**۱- شل شدن موقت LES:** هم در افراد سالم و هم در مبتلایان به GERD ممکن است بعد از غذاخوردن رفلاکس رخ دهد که به آن رفلاکس فیزیولوژیک گویند.

**۲- پایین بودن فشار پایه LES**

**۳- رفلاکس استرسی:** افزایش ناگهانی فشار داخل شکم موجب این نوع رفلاکس می‌شود.

● **فتق هیاتال:** فتق هیاتال فاکتور مهم دیگری در پاتوژنز رفلاکس معده به مری می‌باشد. **اندازه فتق** به شدت رفلاکس ارتباط دارد.

● **اختلالات حرکتی مری:** بیمارانی که دارای اختلال حرکتی مری هستند **(مثل اسکلرودرمی)**، رفلاکس شدیدتر، پاکسازی اسید آهسته‌تر و آسیب مخاطی بدتری داشته و همچنین علائم خارج مری بیشتری دارند. در مبتلایان به اسکلرودرمی، **فشار LES پایین بوده و پریستالتیسم مختل یا وجود ندارد.** همچنین در مبتلایان به اسکلرودرمی، **سندرم سیکا (خشکی)** وجود دارد که به علت **فقدان بزاق**، خنثی سازی اسید کاهش می‌یابد.

■ **علائم بالینی:** رفلاکس گاستروازوفاژیال (GERD) با علایم و نشانه‌های زیر تظاهر می‌یابند:

۱- علامت اصلی بیماری رفلاکس، **سوزش سردل** است. هنگامی که این علامت وجود داشته باشد، تشخیص رفلاکس ساده خواهد بود. هنگامی که سوزش سردل وجود دارد، علت در ۷۵٪ موارد GERD است که حاکی اختصاصی بودن سوزش سردل برای رفلاکس می‌باشد.

۲- **ترش‌کردن** هم به تشخیص کمک می‌کند ولی همیشه وجود ندارد.

۳- در بعضی از بیماران **علائم آتیپیک** بیشتر بوده و بیمار از سوزش سردل شکایت ندارد. بیشتر **دردهای غیرقلبی قفسه سینه** به علت رفلاکس معده به




شکل ۲-۴. فیزیوپاتولوژی رفلاکس (GERD)

مری می‌باشد. **سرفه مزمن، خشونت صدا، گلودرد مزمن و احساس گرفتگی گلو** نیز ممکن است از علائم رفلاکس باشند.

**▣ تشخیص:** تشـخیص رفلاکس براسـاس **علائم بالینـی و انجام درمان آزمایشی تجربی** بدون انجام تست‌های تشخیصی بیشتر می‌باشد. اگر بیمار به درمان پاسخ دهد به شدت به نفع GERD است.

**● آندوسکوپی:** آندوسـکوپی جهت تشـخیص رفلاکس معده به مری، حساسـیت پایینی دارد، چرا کـه ۷۰-۵۰٪ مبتلایان به GERD، نشـانه‌هایی از آسـیب مخاطی درآندوسـکوپی ندارند. با این وجود آندوسکوپی، استاندارد طلایی تشـخیص برای مری‌بارت، ازوفاژیت اروزیو و عوارض رفلاکس شـامل زخم و تنگی می‌باشـد. اندیکاسـیون‌های انجام آندوسکوپی عبارتند از (۱۰۰٪ **امتحانی**):

۱- بیمارانی که در بار اول مراجعه با علائم رفلاکس دارای نشـانه‌های خطر باشند. این نشـانه‌های خطر عبارتند از: **دیسـفاژی، اودینوفاژی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و شواهد خونریزی گوارشی فوقانی (۱۰۰٪ امتحانی)**.

۲- جهت Rule out مری‌بارت در بیمارانی که رفلاکس طولانی مدت دارند.

۳- در صـورت تـداوم علائم رفلاکـس علی‌رغم درمان تجربی (شـک به تشخیص اولیه)

۴- جهت تشـخیص مری‌بارت، ازوفاژیت اروزیـو و عوارض رفلاکس مثل تنگی و زخم

**● مانیتورینگ pH**

اندیکاسیون‌های انجام مانیتورینگ pH عبارتند از:

۱- بیمارانـی که کاندیـد **عمل جراحـی آنتی‌رفلاکس** هسـتند (مهم‌ترین اندیکاسیون).

**جدول ۱-۴. درمان رفلاکس معده به مری GERD**

| |
|---|
| ▣ **تغییر در Lifestyle** |
| ▣ **داروهای ضد رفلاکس**<br>● بلوک‌کننده رسپتور H2<br>● داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI) |
| ▣ **کاهش دهنده‌های شل شدن موقتی LES**<br>● باکلوفن |
| ▣ **تعدیل کننده‌های درد ویسرال**<br>● ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای<br>● ترازودون |
| ▣ **داروهای SSRI** |
| ▣ **داروهای مهارکننده جذب سروتونین - نوراپی‌نفرین** |
| ▣ **جراحی آنتی‌رفلاکس** |
| ▣ **درمان آندوسکوپیک** |
| ▣ **درمان جایگزین و مکمل (مثل طب سوزنی)** |
| ▣ **درمان‌های سایکولوژیک** |

۲- کسـانی که بعد از عمل جراحی آنتی‌رفلاکس، دچار **عود علائم رفلاکس** می‌گردند.

۳- بیمارانـی که **علائـم آتیپیک یا خارج مـروی** دارند و به درمان پاسخ نداده‌اند.

**توجه:** **سنجش امپدانس و pH مری** در تشخیص **رفلاکس غیراسیدی** در بیماران تحت‌درمان با مهارکننده‌های پروتون حداقل ۲ بار در روز، اندیکاسیون دارد.

**▣ درمان:** اهداف اولیه درمان عبارتند از: ۱- تشخیص قطعی GERD، ۲- کاهش علائم، ۳- درمان ازفاژیت (اگر وجود داشته باشد).

**● علائـم خفیف یا غیرشـایع:** درمان این بیماران شـامل اقدامات زیر است:

۱- **تغییـر در Lifestyle:** شـامل کاهش وزن، ترک سـیگار و بالابردن سـر تختخواب

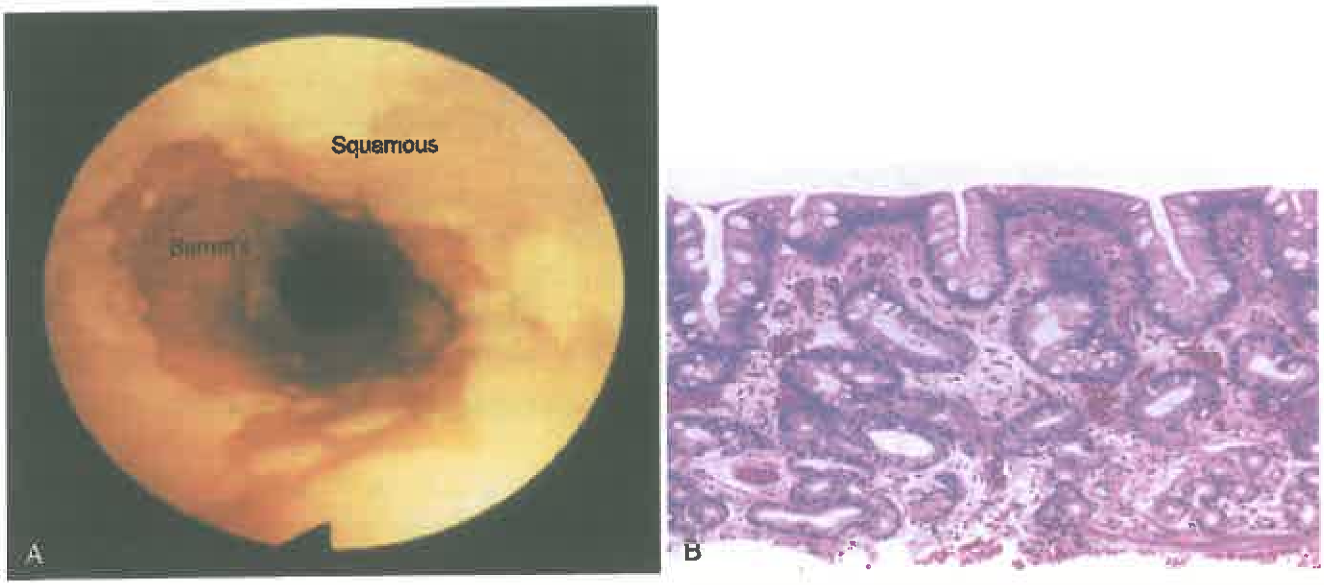
۲- **تجویز آنتی‌اسید**

**● مبتلایـان بـه ازوفاژیت خفیف تـا متوسـط:** مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) بر H2 بلوکرها ارجح هستند.

**● مبتلایان به ازوفاژیت شدید:** PPIها فقط موثر هستند. در بعضی از این بیماران حتی نیاز به ۲ برابر کردن دوز PPI نیست.

**● شکسـت درمان:** اگر بعـد از ۴ هفته درمان با داروهـای PPI، کاهش علائم رخ ندهد، اگر بیمار یک عدد PPI در روز مصرف می‌کند، **اضافه کردن یک دوز دیگـر قبل از وعده عصرانه** اندیکاسیون دارد. اگر شکست در افرادی رخ دهد که تشـخیص اولیه فقط براساس علائم بوده است، نیاز به اقدامات تشخیصی بیشتر وجود دارد.

**● بیماران با علائم خارج مروی آتیپیک:** در این بیماران درمان با **دوز دو برابر PPI** آغاز می‌گردد. در این بیماران ممکن است **یک تاخیر ۶ ماهه** در پاسخ به درمان وجود داشته باشد.




شکل ۳-۴. مری بارت در نمای آندوسکوپیک (A)، مری بارت در نمای میکروسکوپیک (B)

● **جراحی:** در بیمارانی که نمی‌تواند درمان درازمدت را تحمل کنند یا عوارض درمان آنتی‌اسید برای آنها قابل تحمل نیست، جراحی اندیکاسیون دارد. عوارض جراحی عبارتند از: **افزایش نفخ، دیسفاژی، اسهال و سیری زودرس**. این عوارض را باید به بیمار گوشزد نمود.

■ **عوارض رفلاکس:** عوارض شایع GERD عبارتند از: **ازفاژیت، زخم‌شدگی و تنگی مری**. تنگی‌ها موجب دیسفاژی پیشرونده در مقابل غذاهای جامد می‌شوند. درمان تنگی‌ها با **دیلاتاسیون از طریق آندوسکوپی** و سپس **تجویز داروهای ضد ترشح اسید** می‌باشد.

**مثال:** کدام یک از روش‌های زیر بهترین راه برای تشخیص **رفلاکس معده به مری** است؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصصی گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) تاریخچه دقیق
ب) آندوسکوپی فوقانی
ج) pH متری
د) مانومتری

ب | ج | د

**مثال:** آقای ۴۵ ساله‌ای با شکایت خشونت صدا که از یک ماه قبل شروع شده پس از تشخیص لارنژیت توسط متخصص گوش و حلق و بینی، جهت بررسی گوارش ارجاع شده است. **بیمار سوزش سردل ندارد**. دقیق‌ترین روش تشخیص علت بیماری وی کدام است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۹)*

الف) pH متری ۲۴ ساعته مری
ب) آندوسکوپی مری و معده
ج) مطالعه مری با باریوم
د) درمان تجربی (Empiric) با آنتی‌اسید

ب | ج | د

**مثال:** بیمار خانم ۳۲ ساله چاق با شرح حال **سوزش پشت جناغ** از ۲ ماه قبل مراجعه کرده است. بیمار هر از گاه سیگار مصرف می‌کند. در معاینه و آزمایش‌ها یافته قابل توجه ندارد. ضمن توصیه به کاهش وزن و قطع سیگار در قدم اول چه توصیه‌ای می‌نمایید؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۹۰)*

الف) آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی
ب) pH متری ۲۴ ساعته
ج) رادیوگرافی مری با باریوم
د) دارو درمانی و پیگیری بیمار

الف | ب | ج

**مثال:** مرد ۳۵ ساله‌ای مبتلا به **ترش‌کردن غذا** و **درد رترواسترنال متعاقب غذاخوردن** که با مصرف مایعات بهبودی پیدا می‌کند به شما مراجعه می‌نماید. در شرح حال بیماری دیگری وجود ندارد. معاینه فیزیکی نرمال است. اقدام تشخیصی مناسب کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) تست ورزش
ب) مصرف امپرازول
ج) آندوسکوپی فوقانی
د) pH متری مری

الف | ج | د

## مری بارت

■ **تعریف:** تغییر اپی‌تلیوم مری به متاپلازی روده‌ای را مری بارت گویند. مری‌بارت عارضه GERD است.

■ **اپیدمیولوژی:** در افرادی که به هر علتی تحت آندوسکوپی قرار می‌گیرند، شیوع مری بارت ۲٪ است ولی در آنهایی که به علت GERD آندوسکوپی می‌شوند، شیوع آن ۳/۵ تا ۹/۶٪ می‌باشد.

■ **اهمیت:** مری بارت یک ضایعه پیش‌بدخیم است که می‌تواند به آدنوکارسینوم تبدیل شود. **سیگار و چاقی** ریسک آدنوکارسینوم حاصل از مری بارت را بالا می‌برند (شکل ۳-۴).

■ **طبقه‌بندی**

● **طبقه‌بندی براساس طول اپی‌تلیوم متاپلاستیک**

۱- اگر طول اپی‌تلیوم متاپلاستیک کمتر از ۳ cm باشد به آن مری‌بارت کوتاه (Short-Segment) اطلاق می‌شود.

۲- اگر طول اپی‌تلیوم متاپلاستیک **مساوی یا بیشتر از ۳cm** باشد به آن **مری‌بارت بلند (Long-Segment)** گفته می‌شود.

**نکته‌ای بسیار مهم:** دیسپلازی در بیمارانی که **مری بارت طولانی** دارند، شایع‌تر است. بین **طول اپی‌تلیوم بارت** و ریسک ایجاد **دیسپلازی و آدنوکارسینوم مری** ارتباط وجود دارد.

**توجه:** رویکرد دیگر برای طبقه‌بندی مری‌بارت استفاده از کرایتریاهای پراگ است که براساس **محیط (C)** و **حداکثر طول** می‌باشد.

**مانیتورینگ و پیگیری:** به علت ریسک پیشرفت آدنوکارسینوم در مری بارت تمام بیماران باید تحت مانیتورینگ با **آندوسکوپی** قرار گیرند. تمام بیماران مبتلا به مری‌بارت باید قبل از آندوسکوپی با **داروهای سرکوبگر اسید (PPI)** درمان گردند. حتی در بیمارانی که **جراحی آنتی‌رفلاکس** می‌شوند باید برنامه مانیتورینگ **(آندوسکوپی)** ادامه یابد.

● **نحوه و زمانبندی آندوسکوپی پیگیری**

۱- بیماران مبتلا به مری‌بارت بدون دیسپلازی باید **هر ۳ تا ۵ سال** و یا در صورت هرگونه **تغییر در علائم**، تحت آندوسکوپی قرار گیرند. در حین آندوسکوپی باید **بیوپسی‌های متعدد** به فاصله **هر ۲cm از هر ۴ کوادران محیط مری** گرفته شود. بیوپسی باید توسط یک **پاتولوژیست** آشنا به مری‌بارت بررسی شود. در صورت مشاهده هرگونه دیسپلازی با هر درجه‌ای، نمونه بیوپسی باید توسط **پاتولوژیست ماهر دیگری** ارزیابی شود.

۲- دیسپلازی به ۳ دسته **Low-grade**، **High-grade** و **نامشخص** تقسیم می‌شود. در دیسپلازی High-grade و Low-grade، **باید طی ۶ ماه آندوسکوپی تکرار شود**، اگر تغییری وجود نداشت به کمک **تکنیک‌های رادیوفرکوئنسی** باید مری‌بارت را از بین برد.

**مثال:** بیمار آقایی ۵۳ ساله است که به واسطه **سوزش پشت جناغ** به شما مراجعه می‌کند و اظهار می‌دارد که این علائم را از ۱۰ سال قبل دارد و به تازگی علی‌رغم مصرف امپرازول به مقدار ۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به صورت متناوب علامت‌دار است. شما پس از بررسی علل قلبی به بیمار توصیه می‌کنید تا تحت آندوسکوپی قرار گیرد. پس از آندوسکوپی و نمونه‌برداری متوجه **مری‌بارت بدون دیسپلازی** می‌شوید. چه توصیه‌ای می‌کنید؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۸۹)*

الف) جراحی ازوفاژکتومی
ب) درمان با لیزر
ج) نیاز به اقدامی به غیر از ادامه امپرازول ندارد
د) آندوسکوپی فوقانی دوره‌ای

الف | ب | ج | د

**مثال:** مرد ۶۰ ساله به علت رفلاکس طولانی‌مدت تحت آندوسکوپی و بیوپسی قرار داده می‌شود و در بیوپسی، **مری‌بارت با دیسپلازی گرید پایین** گزارش می‌شود. سابقه خانوادگی کانسر گوارشی ندارد. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۴)*

الف) ازوفاژکتومی
ب) رزکسیون مخاطی با آندوسکوپی
ج) اندوسونوگرافی
د) پیگیری آندوسکوپیک ۶ ماه بعد

الف | ب | ج | د

## دیسفاژی

به دشواری در عمل بلع، دیسفاژی اطلاق می‌گردد. دیسفاژی ۲ علت عمده دارد:

۱- **دیسفاژی اوروفارنژیال:** اختلال در حرکت غذا از دهان به مری وجود دارد.
۲- **دیسفاژی مری:** اختلال در حرکت غذا از مری به معده وجود دارد.



### دیسفاژی اوروفارنژیال

**اتیولوژی:** در دیسفاژی اوروفارنژیال حرکت غذا از دهان به مری دچار اختلال شده است، دو دسته اختلالات موجب این وضعیت می‌شوند:

۱- **اختلالات ساختاری (Structural):** اختلالات ساختاری غالباً در هیپوفارنکس قرار داشته و شامل **استئوفیت‌های گردنی، دیورتیکول هیپوفارنژیال (زنکر)، تومورهای سر و گردن، آسیب‌های ناشی از رادیاسیون و پرده‌های بعد از کریکوئید**[1] هستند. در این گروه، دیسفاژی به **جامدات بیشتر** وجود دارد.

۲- **اختلالات نوروماسکولار:** دیسفاژی‌های انتقالی به طور شایع‌تر در اختلالات نوروماسکولار ایجاد می‌شوند. در این گروه دیسفاژی به مایعات بیشتر وجود دارد.

**الف) Stroke مغزی** (به ویژه در مواردی که **Brain stem** درگیر است) یکی از شایع‌ترین علل دیسفاژی اوروفارنژیال است. این مورد به علت ریسک بالای پنومونی آسپیراسیون و دهیدراتاسیون، مرگ‌ومیربالایی دارد.

**ب)** هر بیماری که مغز را درگیر کند می‌تواند موجب دیسفاژی شود. شایع‌ترین بیماری‌های مغزی که موجب دیسفاژی اوروفارنژیال می‌شوند، عبارتند از: **اسکلروز آمیوتروفیک لترال (ALS)**، **پارکینسون و تومور مغزی**

**ج)** بیماری‌های عضلانی که موجب این وضعیت می‌شوند، عبارتند از: **دیستروفی میوتونیک، میاستنی گراو، دیستروفی عضلانی اوکلوفارنژیال و دیس‌کینزی تاخیری**.

**علائم بالینی:** در این بیماران غذا بلافاصله بعد از بلع در گلو گیر می‌کند. این بیماران همچنین از **احساس خفگی (Choking)**، **سرفه و برگشت غذا به بینی بلافاصله بعد از خوردن غذا** شکایت دارند.

**مثال:** **بیمار مبتلا به پارکینسون دچار دیسفاژی از ۲ سال قبل شده است. کدام یک از نکات زیر در شرح حال وی از اهمیت بیشتری برخوردار است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تبریز ـ تیر ۹۱)*

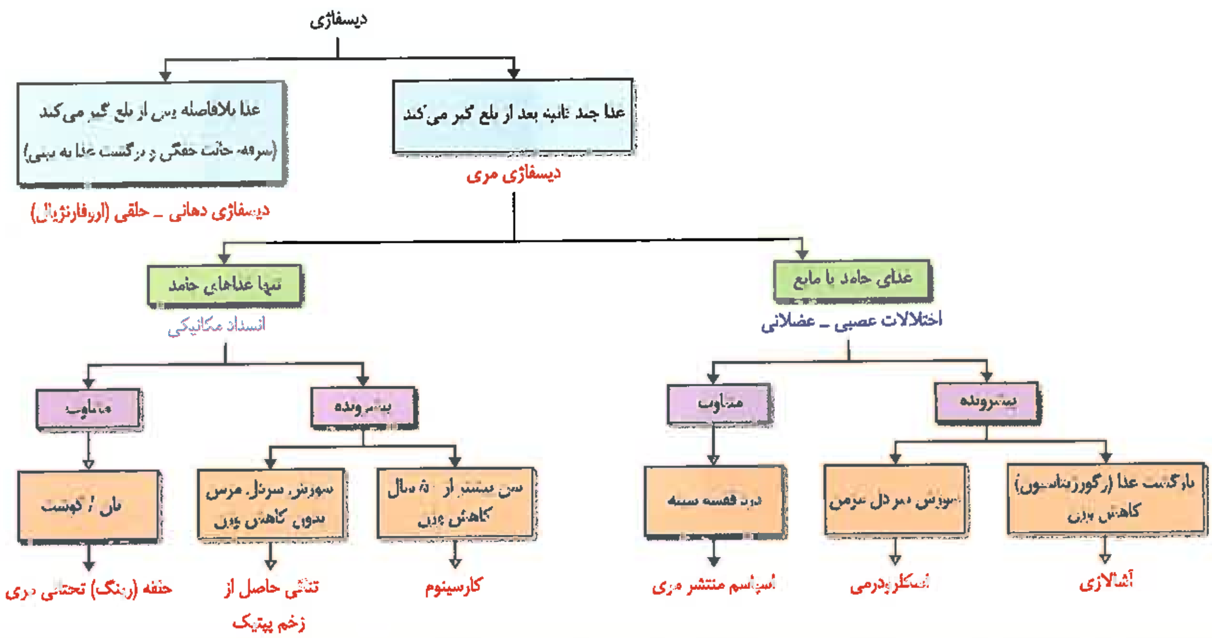
الف) اختلال در شروع بلع، برگشت مواد غذایی از بینی، آسپیراسیون ریوی
ب) دیسفاژی به جامدات
ج) دیسفاژی به مایعات
د) دیسفاژی به جامدات و مایعات

الف | ب | ج | د

**مثال:** **خانم ۵۰ ساله‌ای با دیسفاژی همراه با سرفه و برگشت مایعات به بینی حین خوردن غذا مراجعه نموده است. تمام بیماری‌های زیر مطرح است، بجز:** *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) اسکلروز آمیوتروفیک لترال (ALS)
ب) میاستنی گراو

1- Postcricoid Webs




شکل ۴-۴. الگوریتم نحوه برخورد با دیسفاژی (۱۰۰٪ امتحانی)

ج) سکته مغزی

د) اسکلرودرمی

الف ب ج

## دیسفاژی مری

در این بیماران، غذا در هنگام عبور از مری به معده گیر می‌کند. این بیماران از شروع دیسفاژی چند ثانیه پس از بلع شکایت دارند. اگر دیسفاژی فقط به **غذاهای جامد** باشد، علت آن **انسداد مکانیکی** است. اگر دیسفاژی به **غذاهای جامد و مایع** وجود داشته باشد، **اختلالات حرکتی مری مانند آشالازی** مطرح می‌گردد.

## اختلالات حرکتی مری

۳ علت اصلی اختلالات حرکتی مری عبارتند از:

۱- آشالازی

۲- اسپاسم منتشر مری

۳- اسکلرودرمی

## آشالازی

▣ **پاتوژنز و اتیولوژی:** آشالازی به علت **فقدان پریستالتیسم مری و ناتوانی در شل‌شدن اسفنکتر تحتانی مری (LES)** ایجاد می‌شود. آشالازی شایع‌ترین اختلال حرکتی اولیه مری می‌باشد. ۹۸٪ موارد آشالازی، **ایدیوپاتیک** است **(شکل ۵-۴)**.

فقدان سلول‌های گانگلیونی در **شبکه میانتریک**، تغییرات دژنراتیو **عصب واگ**، تغییرات دژنراتیو در هسته حرکتی خلفی واگ به همراه وجود انکلوزیون‌های درون سیتوپلاسمی **(Lewy Bodies)** از اختلالات مشاهده شده در مبتلایان به آشالازی می‌باشد.

▣ **اپیدمیولوژی:** حداکثر بروز این بیماری در ۳۰ تا ۶۰ سالگی است.

▣ **علائم بالینی:** علامت Hallmark آشالازی، **دیسفاژی** است که به طور مشخص هم برای **جامدات** و هم برای **مایعات** می‌باشند. **(دیسفاژی به جامدات و مایعات)**. سایر علائم شایع عبارتند از: **رگورژیتاسیون مواد غیراسیدی، درد قفسه سینه و سوزش سردل**. علائم سال‌ها قبل از تشخیص وجود دارند. کاهش وزن و علائم ریوی (سرفه ناشی از آسپیراسیون) هم ممکن است وجود داشته باشد.

▣ **تشخیص:** تشخیص آشالازی با **مانومتری** قطعی می‌شود، در مانومتری این بیماران موارد زیر وجود دارد.

۱- فشار اسفنکتر مری در حالت استراحت بالاست.

۲- شل شدن اسفنکتر تحتانی مری مختل یا ناکامل می‌باشد.

۳- انقباضات هم‌زمان و کم‌دامنه (Low-amplitude) در جسم مری

**نکته‌ای بسیار مهم:** Barrium Swallow یک نمای کاراکتریستیک را در آشالازی نشان می‌دهد که یک **مری متسع و پر از مایع** است که در انتها تنگ شده است و به آن نمای **«منقار پرنده»** یا **«Bird's Beak»** گفته می‌شود **(شکل ۶-۴)**.

▣ **درمان:** اقدامات درمانی در آشالازی به قرار زیر است:

۱- درمان دارویی با **نیترات‌ها و کلسیم بلوکرها** جهت کاهش فشار اسفنکتر تحتانی مری (LES) به همراه **PPIها**

۲- تزریق **بوتولینوم توکسین** جهت کاهش فشار LES

۳- **اتساع پنوماتیک**

۴- **میوتومی هلر مری** که به روش لاپاراسکوپی یا جراحی صورت می‌گیرد.



**شکل ۵-۴.** اسفنکترتحتانی مری در بیماری آشالازی شل نمی‌شود

**مثال:** خانــم ۲۸ ســاله‌ای به دلیل دیســفاژی پس از بلع بــه جامدات و مایعات از یک ســال قبل مراجعه کرده اســت. دیســفاژی بیمار سیر پیشرونده داشــته و باعث کاهش وزن وی شده اســت. با توجه به پرتونگاری، بلع باریوم انجام شده تشخیص شما چیست؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*



الف) کانسر مری  ب) اسپاسم منتشر مری
ج) آشالازی  د) رینگ تحتانی مری

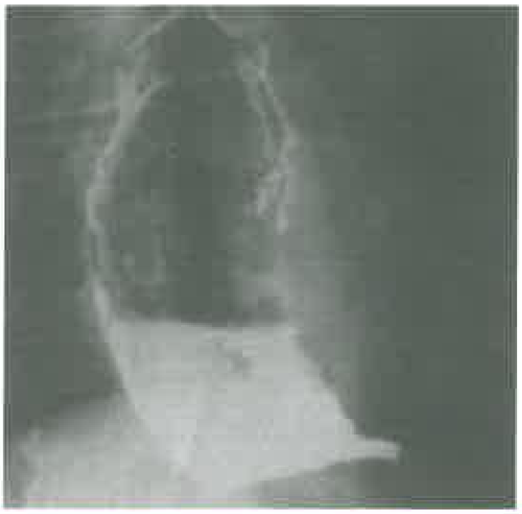
الف ب [redacted] د

**مثال:** آقای ۵۰ ساله‌ای با شکایت دیسفاژی پیشرونده همزمان نسبت به جامــدات و مایعات از حدود ۶ ماه قبل مراجعه کرده اســت. در طی این مدت ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن داشــته است. کدام تشــخیص زیر برای بیمار بیشتر مطرح است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) آشالازی  ب) کانسر مری
ج) تنگی پپتیک مری  د) اسکلرودرمی

[redacted] ب ج د

**مثال:** بیمار خانم ۳۵ ساله که با شکایت اختلال در بلع مایعات و جامدات مراجعه نموده است. مشــکل بیمار در طول چند سال اخیر تشدید شده است. وی همچنین از ســرفه در وضعیت خوابیده و متعاقب بلع غذا و درد قفسه سینه



**شکل ۶-۴.** نمای منقار پرنده در Barium Swallow بیمار مبتلا به آشالازی

در هنگام غذاخوردن شاکی اســت. در بررسی بیمار فوق اولین اقدام تشخیصی کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) انجام آندوسکوپی فوقانی
ب) بلع باریم با فلورسکوپی
ج) گرافی قفسه سینه
د) اکوکاردیوگرافی

الف [redacted] ج د

**مثال:** خانم ۳۷ ساله‌ای با دیسفاژی پیشرونده و کاهش وزن مراجعه کرده است. در مانومتری مری فشار LES افزایش یافته می‌باشد و با بلع شل نمی‌شود. در مری هم فاقد پریستالیسم است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) کانسر مری  ب) اسپاسم منتشر مری
ج) آشالازی  د) اسکلرودرمی

الف ب [redacted] د

**مثال:** خانم ۴۷ ساله با دیسفاژی به مایعات و جامدات از حدود یک سال قبل به شما مراجعه کرده اســت. علائم وی طی چند ماه اخیر تشدید پیدا کرده اســت و دچار Regurgitation هم شده است. درد قفســه سینه و Heartburn ندارد. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) کانسر مری  ب) اسکلرودرمی
ج) اسپاسم منتشر مری  د) آشالازی

الف ب ج [redacted]

**مثال:** بیمار خانمی ۳۶ ســاله با دیسفاژی به جامدات و مایعات از دو سال قبل با کاهش وزن خفیف مراجعه نموده اســت. در آندوســکوپی به عمل آمده ضایعه مخاطی در مری و معده یافت نشــده اســت. جهت تشخیص بیمار کدام یک از اقدامات زیر را توصیه نمی‌کنید؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) مانومتری — ب) گرافی ساده قفسه صدری

ج) Barium Swallow — د) pH متری

## آشالازی ثانویه

بعضی از بیماری‌ها علائمی شبیه به آشالازی ایجاد می‌کنند که عبارتند از:

۱- شـایع‌ترین و مهم‌ترین آنهـا، بدخیمی‌های پیوسـتگاه معده به مری هستند، مثل **آدنوکارسینوم کاردیا و لنفوم معده**

۲- با شیوع کمتر، متاستاز از تومورهای دور دست، مثل کانسر Small Cell ریه، **لنفوم هوچکین و کارسینوم هپاتوسلولار**

**توجه:** این اختلالات از نظر رادیوگرافیک و مانومتریک شبیه به آشالازی اولیه هستند؛ ولی در بیماران مسـن‌تر مشاهده می‌شود و گسترش دیسفاژی سریع‌تر است. این بیماری‌ها با **آندوسکوپی** تشخیص داده می‌شود.

۳- سایر بیماری‌هایی که آشالازی را تقلید می‌نمایند، عبارتند از:

**الف)** بیماری شاگاس (تریپانوزومیازیس آمریکای جنوبی)

**ب)** انسـداد کاذب روده بـه دلیـل نوروپاتـی و میوپاتی‌هـای فامیلیال و دیستروفی عضلانی

## اسکلرودرمی

**علائـم بالینی:** اختـلالات حرکتی مـری از علائم اصلی اسـکلرودرمی می‌باشـند. در اسکلرودرمی به علت **کاهش فشار LES و اختلال در پریستالتیسم مری، رفلاکس (GERD)** رخ می‌دهد. **رفلاکس (GERD) و دیسفاژی** دو علامت اصلی مبتلایان به اسکلرودرمی می‌باشد.

**توجه:** در مبتلایان به اسـکلرودرمی ممکن است **علائم سیکا (خشکی)** وجود داشته باشد و بیمار دچار **فقدان بزاق** باشد.

**یافته‌هـای رادیوگرافیک:** مری بدون پریستالتیسـم، رفلاکس آزاد و تنگی پپتیک مهم‌ترین یافته‌های رادیوگرافیک اسکلرودرمی هستند.

**یافته‌های مانومتریک**

- **LES:** فشار LES در زمان استراحت پایین است.
- **تنه مری:** انقباضات پریسـتالتیک کـم دامنـه (Low-amplitude) یا فقدان پریستالتیسم

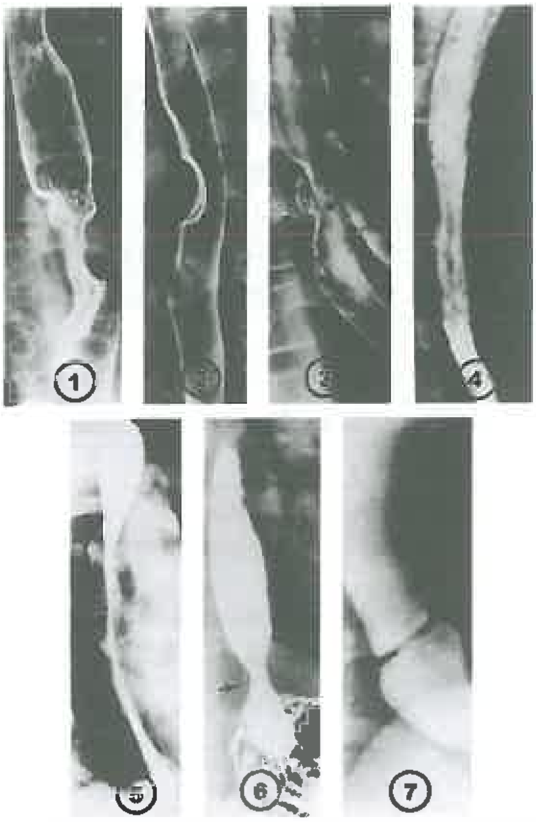
**مثال:** **در بررسـی مانومتری بیماری که با احساس گیرکردن غذا در قسمت تحتانی مری و ترش کردن مراجعه کرده است. کاهش دامنه انقباضات مری همراه با کاهش تون LES گزارش شـده است. کدام یک از تشخیص‌های زیر برای بیمار مذکور مطرح است؟**

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ خرداد ۸۸)*

الف) آشالازی — ب) اسپاسم منتشر مری

ج) اسکلرودرمی — د) پلی‌میوزیت

**توضیح بسـیار مهم:** مهم‌ترین ویژگی مانومتری اسـکلرودرمی **کاهش تون اسـفنکتر تحتانی مری (LES)** اسـت که موجب **رفلاکس شـدید معده به مری** می‌شود.



شـکل ۷-۴. انواع اختـلالات مـری در Barium swallow. ۱- کارسـینوم مری با لبه‌هـای نامنظم، ۲- لیومیوم مری با Filling defect بـا لبه منظم، ۳- مری بارت، ۴- ازوفاژیت کاندیدیایی (Moniliasis)، ۵- ازوفاژیت سـوزاننده متعاقب خوردن مواد سوزاننده، ۶- تنگی پپتیک، ۷- رینگ انتهای مری

**مثال:** **در بیماری که به علت دیسـفاژی بررسـی می‌گردد، در آندوسکوپی انسداد مکانیکی وجود ندارد. از بیمار مانومتری مری به عمل می‌آید. در مانومتری امواج پریستالتیک تنه مری کم‌ارتفاع می‌باشند و LES resting pressure پایین است. تشخیص بیمار فوق چیست؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) آشالازی — ب) اسپاسم منتشر مری

ج) اسکلرودرمی — د) حلقه تحتانی مری

## اسپاسم منتشر مری

**علائم بالینی:** این بیماران دچار **دیسـفاژی متناوب نسبت به جامدات و مایعات** هستند. درد قفسه سینه زیر اسـترنوم **(شبیه آنژین صدری)** و **دیسفاژی دردناک** از علائم کاراکتریستیک این بیماران می‌باشند.

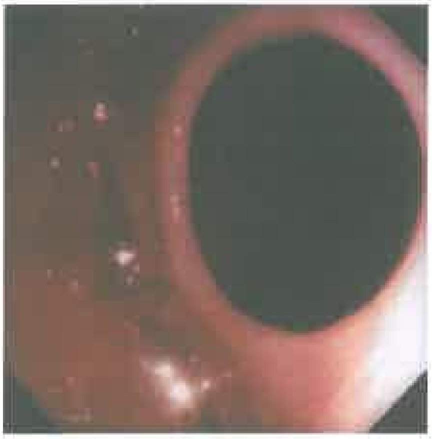
**یافته‌های رادیوگرافیک:** انقباضات ناهماهنگ و غیرهمزمان[1]

**یافته‌های مانومتریک:**

- **اسفنکتر تحتانی مری (LES):** فشار طبیعی



1- Simultaneous Noncoordinationad Contructions



شکل ۸-۴. حلقه (رینگ) انتهای مری

● **تنه مری:** پریستالتیسم مختصر، انقباضات منتشر و همزمان غیرپریستالتیک و گاهاً با دامنه بالا (High amplitude)

**مثال:** زن ۳۷ ساله‌ای با شکایت دیسفاژی متناوب به جامدات و مایعات مراجعه کرده است. در مانومتری به عمل آمده انقباضات ناهماهنگ، همزمان و غیرپریستالتیک با دامنه بالا دیده می‌شود. تشخیص صحیح کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) آشالازی    ب) آدنوکارسینوم مری

ج) حلقه تحتانی مری    د) اسپاسم منتشر مری

الف ب ج

**مثال:** آقای ۳۵ ساله‌ای با شکایت دیسفاژی مایعات و جامدات همراه با دردهای پشت جناغ سینه به شما مراجعه می‌کند. این حملات در طی شش ماه گذشته چندین بار تکرار شده است. در بین حملات بیمار مشکلی ندارد. کدام یک از تشخیص‌های زیر بیشتر مطرح می‌شود؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) آشالازی    ب) اسکلرودرمی

ج) رفلاکس معده به مری    د) اسپاسم منتشر مری

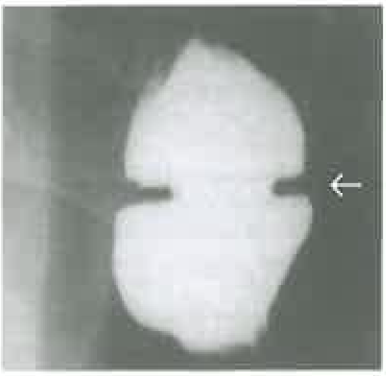
**توضیح:** اپیزودهای درد قفسه سینه و دیسفاژی متناوب برای هر دو نوع غذای جامد و مایع یافته اصلی اسپاسم منتشر مری است.

الف ب ج

## حلقه‌ها (Rings) و پرده‌های (Web) مری

### حلقه‌های مری (Rings)

■ **تعریف:** حلقه‌های (رینگ) مری، معمولاً در دیستال مری در محل پیوستگاه معده به مری ایجاد می‌شوند. یک استثناء وجود دارد که حلقه شاتسکی (Schatzki) نامیده می‌شود که در ۲ سانتی‌متری پروگزیمال پیوستگاه



شکل ۹-۴. رینگ انتهای مری در ازوفاگوگرام

معده به مری وجود دارد (شکل ۸-۴).

■ **بافت‌شناسی:** یک طرف حلقه‌های مری از مخاط سنگفرشی (Squamous) و طرف دیگر از مخاط استوانه‌ای (Columnar) پوشیده شده‌اند.

■ **حلقه شاتسکی:** حلقه تحتانی مری (شاتسکی) شایع‌ترین علت دیسفاژی است. اغلب مبتلایان بالاتر از ۴۰ سال دارند. علامت کاراکتریستیک آنها **دیسفاژی متناوب به غذاهای جامد (نان و گوشت)** می‌باشد. دیسفاژی معمولاً **موقتی** بوده و اگر لقمه غذا عبور کند، بیمار قادر به خوردن باقی غذا می‌باشد. این بیماران ممکن است هفته‌ها **بی‌علامت** باشند. دیسفاژی **پیشرونده** نبوده و علائم سیستمیک مثل **کاهش وزن و خونریزی** وجود ندارد. ممکن است برخی بیماران در هنگام مراجعه با «**متراکم شدن غذا در مری**[1]» مراجعه نمایند.

● **تشخیص:** به کمک **رادیوگرافی و آندوسکوپی** می‌توان حلقه‌های مری را تشخیص داد. حلقه‌های با قطر **۱۳ میلی‌متر و کمتر**، بیشتر علامت‌دار می‌گردند (شکل ۹-۴).

● **پاتوژنز:** مشخص نمی‌باشد ولی گفته می‌شود **رفلاکس** می‌تواند عامل ایجاد حلقه‌های مری باشد به همین دلیل **داروهای PPI** در کاهش علائم موثر هستند.

● **درمان:** **بوژیناژ مری** یا **درمان آندوسکوپیک تهاجمی (برش ۴ کوآدران مری با چاقوی سوزنی)** در درمان به کار برده می‌شوند.

**مثال:** مرد ۵۳ ساله‌ای با سابقه گیرکردن مواد غذایی جامد به صورت متناوب از یک سال قبل مراجعه نموده است. بیمار اختلال بلع مایعات و کاهش وزن را متذکر نیست. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ مرداد ۹۰)*

الف) Schatzki ring    ب) Achalasia

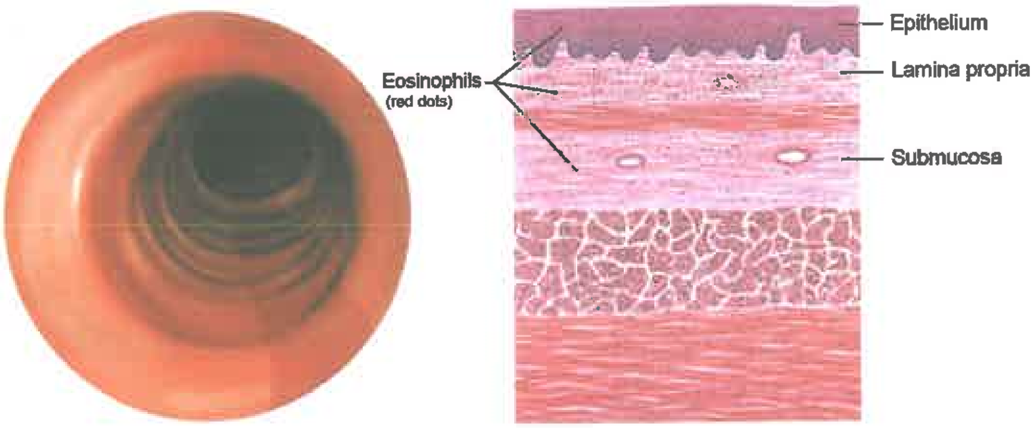
ج) Esophageal cancer    د) Diffuse esophageal spasm

ب ج د

**مثال:** بیماری ۴۰ ساله که با دیسفاژی متناوب نسبت به جامدات از مدت‌ها قبل مراجعه کرده است. در طی این مدت کاهش اشتها و کاهش وزن نداشته است. در معاینه نکته خاصی ندارد. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

1- Food impaction




شکل ۱۰-۴. ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

الف) رینگ تحتانی مری
ب) اسپاسم منتشر مری
ج) اسکلرودرمی
د) تنگی پپتیک

الف ب ج د

## پرده مری (Web)

▣ **جایگاه:** پرده‌هـای مری گردنی سـاختمان‌هایی شـبیه بـه دیافراگم هستند که در منطقه بلافاصله **پس از کریکوئید** قرار دارند.

▣ **پاتولوژی:** از بافت طبیعی سنگفرشی (اسکواموس) که بافت همبندی را می‌پوشانند تشکیل شده است.

▣ **علائم بالینی:** اکثراً مبتلایان، **خانم** هسـتند و شکایت شایع، **دیسفاژی متناوب به جامدات** اسـت. بین پرده‌های مری و **آنمی فقرآهن** رابطه‌ای وجود دارد کـه به این وضعیت **سـندرم پلامر-وینسـون** یـا **Paterson-Kelly** گفته می‌شود.

▣ **درمان:** درمان پرده‌های گردنی مری، آسـان است. اکثر آنها را می‌توان در زمـان **آندوسـکوپی** پاره کرد. **بوژیناژ مـری** در بعضی از بیمـاران به کار برده می‌شود.

## ازوفاژیت ائوزینوفیلیک

▣ **تعریف:** یک بیمـاری التهابی مری اسـت که با **انفیلتراسـیون متراکم ائوزینوفیل‌هـا در زیر مخاط مری** مشـخص می‌گردد. به تدریـج این بیماری در بسیاری از بیماران منجر به **ناهنجاری‌های ساختمانی می‌شود (شکل ۱۰-۴)**.

▣ **اپیدمیولوژی:** در گذشته فقط در **اطفال** گزارش گردیده بود ولی در دهه اخیر به صورت افزایش‌یابنده‌ای در **بزرگسالان** نیز مشاهده شده است.

▣ **اتیولوژی:** واکنش حساسـیت تاخیری نسبت به آلرژن‌های غذا یا پاسخ ایمنولوژیک به آلرژن‌های خارج از دستگاه گوارش عامل این بیماری است.

▣ **علائم بالینی:** شـایع‌ترین علامت، **دیسفاژی** اسـت، اما سوزش سردل، درد قفسه صدری و تهوع نیز در این بیماران رخ می‌دهد. **گیرکردن و تجمع غذا**[1] ممکن است اولین تظاهر این بیماران باشد.

▣ **یافته‌های آندوسکوپیک**

۱- کاهش یکنواخت قطر مجرای مری

۲- شیارهای منفرد یا متعدد در مری (Mucosal Furrows)

۳- کنگره‌دار شدن منفرد یا متعدد مری (Corrugations)

۴- ایجاد تنگی

**توجه:** مری در این بیماران **شـکننده** اسـت و ممکن است در هنگام آندوسکوپی، بیوپسی یا دیلاتاسیون پاره شود.

▣ **تشخیص:** تشـخیص زمانی قطعی می‌شـود که در بیوپسی از قسمت دیسـتال یا میانی مری، **۲۵-۱۵ ائوزینوفیل در هر High-Power field** مشاهده شود.

▣ **درمان**

۱- تمام مبتلایان به ازوفاژیـت ائوزینوفیلیک صرف از نظر وجود GERD باید با **PPI دوبار در روز** درمان شوند.

۲- درمـان بعدی، اسـتفاده از **اسـتروئیدهای موضعی خوراکی** اسـت، **اسـپری فلوتیکازون** برای این منظور به کار برده می‌شـود که به داخل دهان اسپری می‌شوند. بعد از هر بار اسـپری بیمار باید **دهانش را بشوید تا از ایجاد کاندیدیازیس دهانی** جلوگیری شود.

۳- در موارد شـدید می‌توان از **بودزوناید** یا **اسـتروئیدهای سیسـتمیک** خوراکی استفاده کرد.

▣ **پیگیری:** تمام بیماران باید **از نظر واکنش‌های آلرژیک** به غذا و سـایر آلرژن‌ها بررسی شوند. رابطه بین ازوفاژیت ائوزینوفیلیک و GERD هنوز اثبات نگردیده است.

**مثال:** زن ۲۸ سـاله‌ای با **دیسفاژی و سوزش سردل** مراجعه کرده است. در **بیوپسی مخاط مری که با آندوسـکوپی گرفته شده است، ۲۰ عدد ائوزینوفیل در HPF گزارش گردیده است؛ اولین اقدام درمانی چیست؟**

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۳)*

الف) تجویز اسپری فلوتیکازون
ب) تجویز امپرازول
ج) بودزوناید خوراکی
د) هیچ اقدامی لازم نیست

الف ب ج د

1- Food impaction



شکل ۱۱-۴. ازوفاژیت کاندیدیایی (Moniliasis). به پلاک‌های برجسته سفید رنگ مایل به زرد توجه کنید.

## عفونت‌های مری

▣ **ریسک‌فاکتورها:** عفونت‌های مری در کسانی که سیستم ایمنی سالمی دارند، ناشایع است، اما در افراد مبتلا به **نقص ایمنی** مثل **عفونت HIV**، از علل اصلی موربیدیتی می‌باشد.

▣ **علائم بالینی:** **اودینوفاژی** شایع‌ترین علامت عفونت مری است. دیسفاژی نیز شایع است. هر بیمار مبتلا به نقص ایمنی که با این علائم مراجعه می‌کند، حتماً باید به عفونت مری شک کرد.

▣ **انواع:** انواع ازوفاژیت‌های عفونی عبارتند از:

● **ازوفاژیت کاندیدیایی:** شایع‌ترین علت ازوفاژیت عفونی است. ممکن است با برفک دهان همراه باشد یا نباشد. **دیسفاژی و درد خفیف هنگام بلع**، تظاهرات آن هستند. کاندیدا در **آندوسکوپی** نمای کاراکتریستیکی دارد که به صورت **قطعات سفیدرنگ** روی **مخاط مری** می‌باشد. در نمونه بیوپسی، هیف‌های قارچ مشاهده می‌شوند. **فلوکونازول خوراکی** در درمان به کار می‌رود (شکل ۱۱-۴).

● **ازوفاژیت هرپسی:** ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) موجب ایجاد **زخم‌های متعدد** در مری می‌شود و علامت آن **اودینوفاژی شدید** است. **آسیکلوویر** داروی انتخابی است.

● **ازوفاژیت ناشی از سیتومگالو ویروس (CMV):** CMV موجب اودینوفاژی و زخم مری می‌شود. در آندوسکوپی **یک زخم منفرد بزرگ در دیستال مری (۱۰۰٪ امتحانی)** مشاهده می‌گردد. در بیوپسی، اغلب انکلوزیون‌های ویروسی تشخیص را قطعی می‌کنند. **گان‌سیکلوویر و فوسکارنت** داروهای موثری برای ازوفاژیت ناشی از CMV هستند.

● **ازوفاژیت ناشی از HIV:** عفونت HIV می‌تواند موجب زخم مری و ادینوفاژی شود، اگرچه با کشف داروهای ضد ویروسی جدید کمتر رخ می‌دهد. **با بهبود وضعیت ایمنی**، غالباً ازوفاژیت خوب می‌شود.

**توجه:** در یک بیمار مبتلا به ازوفاژیت عفونی ممکن است چند عاملی عفونی وجود داشته باشند.

**مثال:** آقای ۲۱ ساله معتاد تزریقی که مبتلا به ایدز است با **ادینوفاژی و درد ثابت پشت جناغ سینه و تهوع** مراجعه کرده است. آندوسکوپی بیمار یک زخم بزرگ (Giant ulcers) را در $\frac{1}{3}$ پایین مری نشان داده است. کدام یک از ارگانیسم‌های زیر محتمل‌ترین عامل ایجاد زخم در این بیمار است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز - تیر ۸۶)*

الف) Herpes simplex virus type I
ب) Ebstei-barr virus
ج) Candida
د) Cytomegalovirus

الف ب ج د

**مثال:** آقای ۴۳ ساله که یک سال قبل تحت پیوند کلیه قرار گرفته با شکایت **اودینوفاژی** مراجعه نموده است. مشکل بیمار از ۴ روز قبل شروع و به تدریج تشدید یافته. آندوسکوپی انجام و **یک زخم بزرگ در $\frac{1}{3}$ تحتانی مری** گزارش و بیوپسی انجام می‌شود. پیشنهاد شما برای درمان بیمار کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه تبریز - تیر ۹۱)*

الف) گان سیکلوویر ۵ mg/kg هر ۱۲ ساعت IV
ب) آسیکلوویر ۵ mg/kg هر ۸ ساعت IV
ج) آسیکلوویر ۴۰۰ mg/kg خوراکی روزانه ۵ بار
د) فلوکونازول ۲۰۰ mg روز اول سپس ۱۰۰ mg روزانه به مدت ۱۰ روز

الف ب ج د



### یادم باشد که:

۱- علامت اصلی رفلاکس، **سوزش سردل** است. تشخیص رفلاکس براساس **علائم بالینی** و انجام **درمان آزمایشی تجربی بدون انجام** تست‌های تشخیصی بیشتر است.

۲- علائم خطر در بیماری رفلاکس عبارتند از: **دیسفاژی، اودینوفاژی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و شواهد خونریزی گوارشی فوقانی**. در بیمار مبتلا به رفلاکس در صورت وجود هریک از علائم فوقانی، **آندوسکوپی** اندیکاسیون دارد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۳- مهم‌ترین عارضه رفلاکس (GERD)، **مری بارت** است. مری بارت یک ضایعه **پیش‌بدخیم** است که می‌تواند به **آدنوکارسینوم** تبدیل شود. تمام بیماران مبتلا به مری بارت باید تحت مانیتورینگ با **آندوسکوپی** قرار گیرند. بیماران مبتلا به مری بارت بدون دیسپلازی باید هر ۳ تا ۵ سال تحت آندوسکوپی قرار گیرند، ولی در صورت وجود دیسپلازی باید طی ۶ ماه آندوسکوپی تکرار شود.

۴- در **دیسفاژی اوروفارنژیال** بیماران بلافاصله بعد از خوردن غذا دچار **برگشت غذا به بینی، احساس خفگی و سرفه** می‌شوند (علائم کاراکتریستیک). بیماری‌های مغزی مثل **ALS، پارکینسون، تومور مغزی، Stroke مغزی و اختلالات نوروماسکولار** عامل این نوع دیسفاژی هستند.

۵- علامت Hallmark آشالازی، دیسفاژی هم برای **جامدات** و هم برای **مایعات** است. فشار اسفنکتر مری در حالت استراحت بالا است و شل شدن اسفنکتر مری مختل است. در Barrium Sallow این بیماران **"نمای منقار" پرنده یا "Bird's beak"** مشاهده می‌شود.

۶- در **اسکلرودرمی** به علت کاهش فشار LES و اختلال در پریستالتیسم، **رفلاکس (GERD)** رخ می‌دهد. در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی، علائم **سیکا (خشکی)** وجود داشته و بیمار دچار **فقدان براق** است.

۷- اسپاسم منتشر مری با **دیسفاژی متناوب نسبت به جامدات و مایعات** تظاهر می‌یابد. **درد سینه (مثل آنژین صدری)** و **دیسفاژی دردناک** از

علائم کاراکتریستیک هستند.

۸- دیسفاژی متناوب به غذاهای جامد (نان و گوشت) به نفع **حلقه‌های مری (Rings)** هستند. **حلقه شاتسکی** مثال کلاسیک حلقه‌های مری می‌باشد.

۹- **ازوفاژیت ائوزینوفیلیک** با وجود **۲۵-۱۵ ائوزینوفیل** در هر High-Power Field مشخص می‌شود. در نمای آندوسکوپی **شیارهای منفرد یا متعدد مری (Mucosal furrows)** دیده می‌شوند. تمام مبتلایان به ازوفاژیت ائوزینوفیلیک در ابتدا باید با **PPI دو بار در روز** درمان شوند. درمان بعدی استفاده از **استروئیدهای موضعی خوراکی (اسپری فلوتیکازون)** است.

۱۰- عفونت‌های مری در مبتلایان به **نقص ایمنی (ایدز)** شایع‌تر است. **ادینوفاژی** شایع‌ترین علامت عفونت مری است.

۱۱- افتراق انواع **ازوفاژیت عفونی** و نحوه درمان آن به قرار زیر است:

**الف)** شایع‌ترین علت ازوفاژیت عفونی، **کاندیدا** است؛ **فلوکونازول خوراکی** در درمان آن به کار می‌رود.

**ب)** هرپس سیمپلکس موجب **زخم‌های متعدد** در مری می‌شود. **آسیکلوویر** داروی انتخابی است.

**ج)** ازوفاژیت ناشی از CMV موجب **یک زخم منفرد بزرگ** در دیستال مری می‌شود. **گان‌سیکلوویر** و **فوسکارنت** در درمان آن به کار برده می‌شوند.




## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- بیماری رفلاکس معده به مری (GERD) شایع‌ترین **ازوفاژیت** و شایع‌ترین **بیماری سرپایی** در ایالات متحده آمریکاست. در آندوسکوپی این بیماران، **پرخونی (Hyperemia) در مری** دیده می‌شود. در بررسی **میکروسکوپی** موارد شدید ابتدا **ائوزینوفیل‌ها** به مخاط اسکواموس وارد شده و سپس **نوتروفیل‌ها** به آنجا ارتشاح پیدا می‌کنند. **هیپرپلازی لایه قاعده‌ای (Basal Zone) بیش از ۲۰٪ و طویل شدن پاپی‌های لامیناپروپریا** از دیگر یافته‌های پاتولوژیک GERD هستند.

۲- شدت علائم بالینی GERD با شدت اختلالات بافت‌شناسی رابطه‌ای ندارد ولی شدت اختلالات بافت‌شناسی **با طول دوره بیماری** مرتبط می‌باشد.

۳- میزان بروز ازوفاژیت ائوزینوفیلیک در حال افزایش می‌باشد. **انفیلتراسیون شدید ائوزینوفیل‌ها در لایه اپی‌تلیال مری** در این بیماری وجود دارد. بیشتر مبتلایان به ازوفاژیت ائوزینوفیلیک، **آلرژیک** هستند و اغلب به **درماتیت آتوپیک، رینیت آلرژیک، آسم یا ائوزینوفیلی محیطی** مبتلا هستند.

۴- مری بارت، یک عارضه **رفلاکس مزمن** می‌باشد که با **متاپلازی روده‌ای مخاط اسکواموس مری** مشخص می‌گردد. بروز مری بارت در حال **بالا رفتن** است. **مردان سفیدپوست بین ۴۰ تا ۶۰ سال** اغلب مبتلایان به مری بارت را تشکیل می‌دهند. اگرچه اکثر موارد **آدنوکارسینوم مری** با **مری بارت** مرتبط هستند ولی اکثر مبتلایان به مری بارت به سمت کارسینوم مری پیشرفت نمی‌کنند.

۵- نمای مری بارت در آندوسکوپی به صورت **لکه‌های قرمز رنگ با نمای مخملی** می‌باشد. در بررسی میکروسکوپی، مخاط اسکواموس مری دچار **متاپلازی روده‌ای (حاوی سلول‌های گابلت)** گردیده‌اند. **سلول‌های گابلت** که در رنگ‌آمیزی H&E به **رنگ آبی کم‌رنگ** مشاهده می‌گردند و نمایی شبیه به **جام شراب** دارند، نشان‌دهنده **متاپلازی روده‌ای در مری بارت** است.

۶- در **ازوفاژیت ناشی از هرپس سیمپلکس** انکلوزیون‌هایی در داخل **هسته** مشاهده می‌گردند که حاوی **سلول‌های اسکواموس چند هسته‌ای** می‌باشند. در حالی که در **ازوفاژیت ناشی از CMV**، انکلوزیون‌ها هم در **هسته** و هم در **سیتوپلاسم** دیده می‌شود.

**یادداشت**

# ۵ زخم پپتیک

هاریسون ۲۰۱۵

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۵

- درصد سؤالات فصل ۵ در ۱۷ سال اخیر: ۱۴/۲۸٪
- مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـروش‌های تشخیصی زخم پپتیک، ۲ـH.pylori، ۳ـتست اوره‌آز تنفسی، ۴ـ درمان زخم پپتیک (ترکیبات چند دارویی)، ۵ـعوارض زخم پپتیک، ۶ـ پیشگیری از زخم پپتیک در کسانی که NSAID مصرف می‌کنند، ۷ـ سندرم دامپینگ، ۸ـ جداول ۱-۵، ۲-۵، ۳-۵، ۹ـ الگوریتم نحوه برخورد با دیس‌پپسی (۱۰۰٪ امتحانی)

## زخم پپتیک (PUD)

**درد سوزشی ناحیه اپی‌گاستر** که با گرسنگی تشدید و با غذا خوردن برطرف می‌شود، علامت مهمی در ارتباط با بیماری **زخم پپتیک** می‌باشد. احتمال ابتلاء به زخم پپتیک در **مردان** بیشتر از زنان است.

بیماری زخم پپتیک عامل مهمی درغیبت از محل کار، سلامت کلی بیمار و تاثیر عمده‌ای بر روی کیفیت زندگی دارد.

## عوامل دفاعی در برابر زخم پپتیک

اولین لایه دفاعی، **لایه موکوس ـ بی‌کربنات ـ فسفولیپید** است. دومین سد دفاعی، **سلول‌های اپی‌تلیال سطحی** هستند.

▣ **نقش پروستاگلاندین‌ها:** پروستاگلاندین‌ها نقش محوری در سیستم دفاعی ـ ترمیمی اپی‌تلیال معده دارند. مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX)، سنتز پروستاگلاندین‌ها را مختل می‌کنند. آنزیم سیکلو اکسیژناز دو نوع COX-1 و COX-2 دارد.

۱- اثرات سمی داروهای NSAID بر روی دستگاه گوارش (زخم پپتیک) به علت اثر **مهاری بر روی COX-1** می‌باشد.

۲- NSAIDهای انتخابی با اثر مهاری بر روی COX-2، حداقل عوارض گوارشی دارند؛ ولی مهارکننده‌های انتخابی COX-2 **عوارض قلبی ـ عروقی** (**افزایش ریسک MI**) به همراه دارند.

▣ **نقش اکسید نیتریک (NO):** اکسید نیتریک در حفظ تمامیت مخاط معده نقش مهمی دارد. آنزیم NO سنتتاز با تحریک تولید موکوس، افزایش جریان خون مخاطی و حفظ عملکرد سد دفاعی سلول اپی‌تلیال نقش کلیدی در حفاظت سلولی دارد.

## تعریف زخم پپتیک

زخم پپتیک هر دو نوع زخم معده و دئودنوم را شامل می‌شود. زخم پپتیک عبارت است از: **شکافی به قطر بیشتر از ۵ میلی‌متر و با عمقی تا زیر مخاط (Submucosa)**

## ریسک فاکتورها

ریسک فاکتورهای زخم پپتیک به ترتیب براساس نسبت شانس عبارتند از **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- H.Pylori شایع‌ترین عامل خطر با نسبت شانس ۳/۷ است.
۲- داروهای NSAID (با نسبت شانس ۳/۳)
۳- بیماری‌های انسدادی مزمن ریه (COPD) (با نسبت شانس ۲/۳۴)
۴- نارسایی مزمن کلیه (با نسبت شانس ۲/۲۹)
۵- مصرف سیگار در حال حاضر (با نسبت شانس ۱/۹۹)
۶- سن بالا (با نسبت شانس ۱/۶۷)
۷- مصرف سیگار در گذشته (با نسبت شانس ۱/۵۵)
۸- حداقل ۳ بار ویزیت شدن توسط پزشک در سال (با نسبت شانس ۱/۴۹)
۹- بیماری عروق کرونر (با نسبت شانس ۱/۴۶)
۱۰- سابقه مصرف الکل (با نسبت شانس ۱/۲۹)
۱۱- نژاد آفریقایی ـ آمریکایی (با نسبت شانس ۱/۲)
۱۲- چاقی (با نسبت شانس ۱/۱۸)
۱۳- دیابت (با نسبت شانس ۱/۱۳)

## اپیدمیولوژی

زخم معده در سنین **بالاتری** نسبت به زخم دئودنوم ایجاد می‌شود و شیوع کمتری دارد اما در **اتوپسی‌ها** میزان بروز زخم معده و دئودنوم یکسان است.

۱ ـ حداکثر میزان بروز زخم معده در **دهه ششم** است و در **آقایان** شایع‌تر از زنان می‌باشد.

۲ ـ شیوع زخم دئودنوم کاهش یافته است که به علت **کاهش شیوع H.pylori** است. درمان H.Pylori، موارد عود را کم کرده است.

## پاتولوژی

بیش از ۹۵٪ زخم‌های دئودنوم در **قسمت اول دئودنوم** و بیش از ۹۰٪ در **۳ سانتی‌متری اول پیلور** قرار دارند. زخم‌ها معمولاً **حدودی مشخص** و اندازه‌ای کمتر یا مساوی **۱ سانتی‌متر (گاهی ۶-۳ سانتی‌متر)** دارند. قاعده زخم حاوی یک منطقه **نکروز ائوزینوفیلیک** همراه با **فیبروز** در اطراف می‌باشد.

## ارتباط زخم پپتیک با بدخیمی

وجـود **بدخیمـی** در **زخم‌های دئودنوم** بسـیار نادر اسـت. **زخم‌های معده** برخلاف دئودنوم می‌توانند بدخیم باشند. زخم‌های خوش‌خیم معمولاً **دیستال به محل اتصال آنتر به مخاط مترشـحه اسـید** قرار دارند. وجود زخم خوش‌خیم معده در ناحیه **فوندوس** بسیار نادر است.

۱ـ زخم‌های معده ناشـی از NSAIDs برخلاف موارد مرتبط با H.Pylori با **گاستریت مزمن فعال همراه نمی‌باشند.**

۲ـ زخم‌های معده خوش‌خیم ناشـی از H.Pylori با **گاستریت آنتروم** همراه می‌باشند.

## فیزیوپاتولوژی

**هلیکوباکتـر پیلوری (H.Pylori) و مصـرف NSAIDs** علت اکثر موارد زخم معده و دئودنوم را تشکیل می‌دهند.

۱- در زخم دئودنوم، **ترشح پایه و شبانه اسید معده** افزایش می‌یابد که علت آن ممکن اسـت عفونت با هلیکوباکتر پیلوری باشد؛ همچنین **تولید بی‌کربنات در زخم** دئودنوم کاهش می‌آید که علت آن هم ممکن است هلیکوباکتر پیلوری باشد. لذا در زخم دئودنوم **ترشح اسید افزایش و تولید بی‌کربنات کاهش** می‌یابد.

۲- در **زخم معده**، ترشـح اسـید پایه و تحریک شده **طبیعی یا کاهش یافته** است.

▣ **تقسیم‌بندی زخم‌های معده براسـاس محل قرارگیری:** زخم‌های معده براساس محل قرارگیری آنها به ۴ گروه تقسیم می‌گردند که عبارتند از:

۱ـ **Type I**: در تنـه **معده** قرار گرفته‌اند و همراه با **کاهش تولید اسـید معده** هستند.

۲ـ **Type II**: در **آنتروم معده** قرار دارند. اسید معده می‌تواند **پایین یا طبیعی** باشد.

۳ـ **Type III**: در ۳ سـانتی‌متری پیلـور رخ می‌دهند و به صورت شـایع با زخم‌های دئودنوم همراه هستند. در این نوع تولید اسید طبیعی یا افزایش یافته است.

۴ـ **Type IV**: در کاردیا یافت می‌شـوند و با کاهش تولید اسید معده همراه است.

## H.Pylori و اختلالات اسید پپتیک

▣ **اهمیت:** عفونت معده با H.Pylori در ایجاد **بیماری زخم پپتیک، لنفوم MALT و آدنوکارسینوم معده** نقش دارد.

▣ **باکتریولوژی:** **هلیکوباکتـر پیلـوری (H.Pylori)** یـک **باسـیل گرم منفی میکروآئروفیلیـک و S شـکل** اسـت که در ژل مخاطی یا در بیـن لایه مخاطی و اپی‌تلیوم معده در **ناحیه آنترو**جود دارد. این باکتری قادر اسـت با تولید اوره‌آز، اوره را به آب و آمونیاک تبدیل کرده و محیط اسیدی اطراف را قلیایی نماید.

**نکته‌ای بسـیار مهم:** H.Pylori به اپیتلیوم معده متصل می‌گردد، لیکن به سلول‌ها حمله نمی‌کند **(شکل ۱-۵)**.

▣ **اپیدمیولوژی:** در جوامع در حال توسـعه ۸۰٪ مردم قبل از ۲۰ سـالگی به H.Pylori آلوده می‌شوند. دو عاملی که سبب کلونیزاسیون H.Pylori بیشتر می‌شـوند، عبارتند از: **۱ـ طبقه اقتصادی ـ اجتماعی پائین و ۲ـ سطح تحصیلات پایین.** سـایر ریسک فاکتورهای عفونت با H.Pylori عبارتند از: **تولد یا سکونت**



شـکل ۱-۵. هلیکوباکتر پیلـوری به اپی‌تلیـوم معده متصل می‌گـردد، لیکن به سلول‌ها حمله نمی‌کند (H.pylori هیچگاه به زیرمخاط تهاجم نمی‌کند)

**در کشورهای در حال توسعه، وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین، تراکم جمعیت، زندگی در شرایط غیربهداشتی، مصرف غذا یا آب آلوده و تماس با محتویات معده اشخاص آلوده.**

۱ـ با **افزایش سن** خطر ابتلاء به عفونت H.Pylori افزایش می‌یابد.

۲ـ **نژاد** در شیوع عفونت H.Pylori نقشی ندارد.

۳ـ انتقال H.Pylori از شخص به شخص و از راه **دهانی ـ دهانی یا دهانی ـ مدفوعی** صورت می‌گیرد.

۴ـ شیوع H.Pylori در کشورهای صنعتی کمتر از کشورهای در حال توسعه است، با این حال ریسـک عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در کشورهای در حال توسعه **هم رو به کاهش** است.

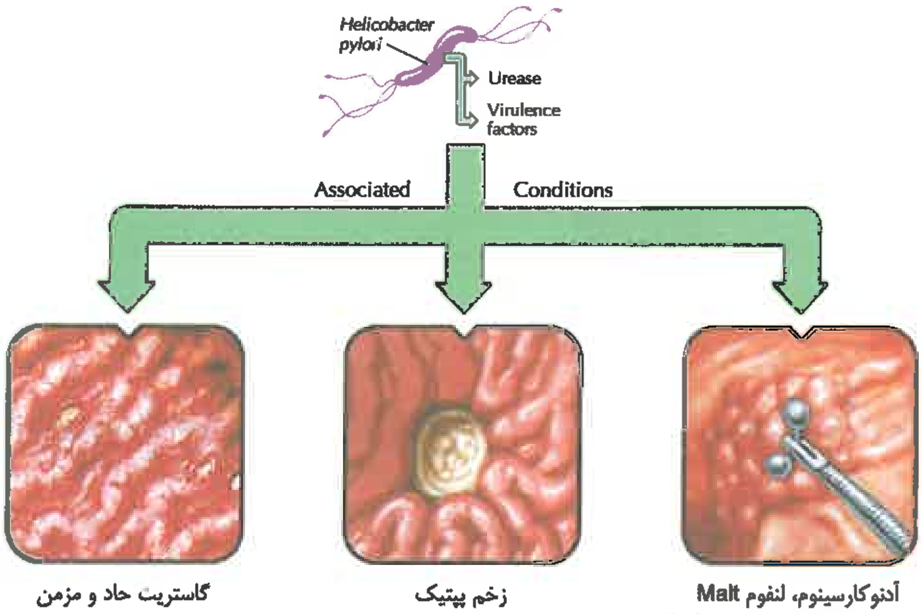
▣ **فیزیوپاتولوژی:** عفونت با H.Pylori تقریباً همیشـه **به گاستریت فعال مزمـن** منجر می‌شـود. اما فقـط ۱۵-۱۰٪ افراد آلوده دچار زخم پپتیک آشـکار می‌شـوند. H.Pylori با بیش از ۹۰٪ **زخم‌های دئودنوم (DU)** مرتبط می‌باشد، اما مشخص گردیده اسـت که فقط در **۶۰-۳۰٪ مبتلایان به زخم معده (GU) و ۷۰-۵۰٪ مبتلایان به زخم دئودنوم (DU)** H.Pylori یافت می‌شود.

۱ـ فاکتورهای ویرولانس H.Pylori شـامل **CagA، CagA-PAI، VacA و VacB** می‌باشند.

۲ـ عفونت با H.Pylori ترشـح پایه و تحریک شـده **گاسـترین** را افزایش می‌دهد.

۳ـ عواقـب عفونت با H.Pylori عبارتند از: **گاسـتریت، زخم پپتیک، لنفوم MALT و کانسر معده (شکل ۲-۵).**

۴ـ H.Pylori با معرفی CagA به سلول‌های میزبان موجب آسیب سلولی و در نهایت آپوپتوز می‌شود.




**شکل ۲-۵.** عوارض ناشی از عفونت با هلیکوباکترپیلوری

**نکته‌ای بسیار مهم:** H.Pylori به کمک مکانیسم‌های زیر می‌تواند موجب زخم پپتیک شود:

**۱ـ متاپلازی معده‌ای در دئودنوم**

**۲ـ افزایش تولید اسید**

**۳ـ کاهش تولید بی‌کربنات در دئودنوم**

**سیر طبیعی عفونت H.Pylori:** اثرات H.Pylori بر روی دستگاه گوارش متغیر بوده و به عوامل میکروبی و میزبان بستگی دارد.

۱- اگر موجب **گاستریت در آنتروم** شود با ایجاد **زخم دئودنوم** ارتباط دارد.

۲- اگر موجب **گاستریت در تنه معده** شود سبب **زخم معده و سرطان معده** می‌شود.

۳- اگر موجب **Non-atrophic Pangastritis** شود با **لنفوم MALT** مرتبط می‌شود.

**توجه:** تمام موارد فوق می‌تواند «بی‌علامت» باشد.

**مثال:** در بررسی بیماری که با درد اپی‌گاستر و کاهش وزن مراجعه نموده آندوسکوپی انجام می‌شود که بیانگر وجود دو توده در آنترو و بدنه معده است. نمونه‌برداری از ضایعات فوق Lymphoma از نوع Malt است. کدام یک از عوامل زیر به عنوان عامل مساعدکننده عارضه فوق شناخته شده است؟

*(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)*

الف) هلیکوباکتر پیلوری
ب) پولیپ آدنوماتوز
ج) Post gastrectomy state
د) گاستریت آتروفیک

**مثال:** شایع‌ترین عارضه‌ای که در افراد مبتلا به عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در طولانی مدت مورد انتظار است چیست؟

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ خرداد ۸۶)*

الف) اولسر پپتیک
ب) Carcinoma or MALT Lymphoma
ج) Atrophic gastraitis
د) Choronic active gastritis

**توضیح و یادآوری بسیار مهم:** عفونت با هلیکوباکتر پیلوری موجب عوارض زیر می‌شود:

**۱ـ گاستریت فعال مزمن (شایعترین)**

**۲ـ زخم پپتیک**

**۳ـ لنفوم Malt**

**۴ـ کانسر معده (آدنوکارسینوم معده)**

**مثال:** در رابطه با زخم‌های اسید پپتیک، گزینه صحیح کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) در پاتوفیزیولوژی زخم معده، کاهش ترشح اسید معده وجود دارد.

ب) در پاتوفیزیولوژی زخم دئودنوم، افزایش میزان ترشح بی‌کربنات در دئودنوم وجود دارد.

ج) اکثریت بیماران با عفونت H.pylori در معده، به زخم‌های پپتیک مبتلا می‌گردند.

د) در کشورهای در حال پیشرفت، خطر ابتلا به H.pylori در حال افزایش می‌باشد.

**مثال:** آقای ۵۵ ساله‌ای به علت هماتز و ملنا آندوسکوپی شده است. که یک اولسر ۱ در ۱/۵ سانتی متر در بولب داشته. در شرح حال به جز کمر درد مزمن و مصرف مداوم استامینوفن کدئین نکته دیگری نداشته است. کدامیک از موارد زیر در مورد او درست است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین یک ریسک فاکتور برای این وضعیت است.

**جدول ۱-۵. ریسک فاکتورهای مربوط به ایجاد زخم گاسترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs (۱۰۰٪ امتحانی)**

**ریسک فاکتورهای ثابت‌شده**
- سن بالا
- سابقه زخم
- مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها
- دوز بالای NSAIDs
- مصرف چندین NSAIDs با هم
- مصرف همزمان ضدانعقادها (آنتی‌کوآگولان‌ها) و یا کلوپیدوگرل
- بیماری جدی یا چندسیستمی

**ریسک فاکتورهای احتمالی**
- عفونت همزمان با H. Pylori
- سیگار کشیدن
- نوشیدن الکل

ب) با توجه به سن بیمار باید از ضایعه در حین آندوسکوپی، بیوپسی گرفته شود.

ج) اولین خط درمان قطع استامینوفن کدئین است.

د) گاستریت آنترال خیلی به ندرت با این ضایعه دیده می شود.

**مثال** **بیمار ۳۵ ساله با علائم دیس‌پپسی مزمن مقاوم به درمان مراجعه نموده است. در آندوسکوپی فوقانی ضایعه‌ای دیده نشد؛ بیوپسی‌های متعدد از نواحی مختلف معده دال بر وجود Non-atrophic pan gastritis است. شانس ایجاد کدام ضایعه در این بیمار بیشتر است؟**

*(ارتقاء داخلی دانشگاه کرمان ـ تیر۹۳)*

الف) زخم معده
ب) زخم دئودنوم
ج) لنفوم از نوع MALT
د) کانسر معده

## بیماری ناشی از مصرف NSAIDs

عوارض ناشی از مصرف NSAIDs از تهوع و دیس‌پپسی (به میزان ۶۰-۵۰٪) تا ایجاد **زخم پپتیک واضح در آندوسکوپی** (۳۰-۱۵٪ از کسانی که به صورت منظم NSAID مصرف می‌نمایند) همراه با **خونریزی یا پرفوراسیون** (۱/۵٪ مصرف‌کنندگان در سال) متغیر می‌باشد. حتی مصرف ۷۵mg آسپرین در روز ممکن است موجب **زخم شدید گاسترودئودنال** گردد، لذا **هیچ دوزی از NSAIDs کاملاً بی‌خطر نمی‌باشد** (جدول ۱-۵).

**نکته:** ۸۰٪ مبتلایان به عوارض جدی ناشی از مصرف NSAIDs هیچ‌گونه سابقه‌ای از دیس‌پپسی ندارند.

**نکته:** مهمترین مکانیسمی که NSAID موجب زخم می‌شود، **اختلال در سنتز پروستاگلاندین‌ها** می‌باشد.

**مثال** **آقایی ۷۸ ساله به دنبال مصرف ناپروکسن دچار درد اپی‌گاستر و هماتمز شده است. در آندوسکوپی وی یک اولسر Clean base در بولب دئودنوم و آزمایش RUT مثبت از نظر H.Pylori گزارش شده است. سابقه مصرف سیگار و الکل را از ۴۰ سال قبل ذکر می‌کند. کدام یک از موارد زیر را فاکتور مهم‌تری برای ایجاد اولسر ناشی از NSAID وی می‌دانید؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

**جدول ۲-۵. اختلالات مرتبط با زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی)**

**ارتباط قوی**
- سن بالا
- ماستوسیتوز سیستمیک
- بیماری مزمن ریوی
- نارسایی مزمن کلیه
- سیروز
- سنگ کلیه
- کمبود $\alpha_1$ـ آنتی‌تریپسین

**ارتباط احتمالی**
- هیپرپاراتیروئیدی
- بیماری عروق کرونر
- پلی سیتمی ورا
- پانکراتیت مزمن
- سابقه مصرف الکل
- چاقی
- نژاد سیاهپوست (آمریکایی ـ آفریقایی)
- ۳ نوبت یا بیشتر مراجعه به پزشک در سال

الف) سن بالا
ب) عفونت همزمان با H.pylori
ج) سیگار
د) الکل

**توضیح:** با توجه به جدول ۱-۵

**مثال** **بیمار خانم ۷۰ ساله که به دلیل استئوآرتریت تحت درمان با NSAIDS می‌باشد. کدام یک از موارد زیر ریسک فاکتور مهم‌تری برای ایجاد عوارض گوارشی NSAIDS در بیمار فوق می‌باشد؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) عفونت با هلیکوباکتر پیلوری
ب) کشیدن سیگار
ج) مشروبات الکلی
د) مصرف همزمان وارفارین

## عوامل دیگری به جزء H.Pylori و NSAID در بیماری اسید پپتیک

از این دسته عوامل می‌توان به **کشیدن سیگار، ژنتیک، استرس‌های روانی و رژیم غذایی** اشاره کرد. بعضی از بیماری‌های خاص نیز با زخم پپتیک ارتباط دارند (جدول ۲-۵).

۱ـ در افراد **سیگاری** شانس ابتلاء به زخم پپتیک بیشتر، شانس بهبودی زخم کمتر، پاسخ به درمان ضعیف‌تر و عوارض بیماری مانند پرفوراسیون بیشتر می‌باشد. در افراد **سیگاری** ترشح اسید غیرطبیعی نمی‌باشد. سیگار با مکانیسم‌های زیر موجب زخم پپتیک می‌گردد: **الف) تغییر سرعت تخلیه معده، ب) کاهش تولید بی‌کربنات در پروگزیمال دئودنوم، ج) افزایش ریسک عفونت با H.pylori، د) تولید رادیکال‌های آزاد.**

۲ـ **گروه خونی O و وضعیت غیرترشحی** به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی برای زخم پپتیک مطرح می‌باشند. هلیکوباکتر پیلوری میل ترکیبی بیشتری با آنتی‌ژن‌های **گروه خونی O** دارد. احتمال ایجاد زخم در بستگان درجه اول مبتلایان به **زخم دئودنوم** سه برابر بیشتر است.

۳ـ اگر چه زخم پپتیک با **صفات شخصیتی خاصی (Neuroticism)** ارتباط دارد اما هیچ تیپ شخصیتی مشخصی برای آن یافت نشده است.

۴ـ **استرس‌های سایکولوژیک** در ایجاد زخم پپتیک مطرح بوده است ولی مطالعات مختلف نتوانسته اثر آن را ثابت کند.

۵ـ هیچ رژیم غذایی خاصی که باعث بروز زخم تیپیک شود، مشخص نشده است.

**مثال:** مرد ۲۷ ساله‌ای که زخم اثنی‌عشر دارد. H.Pylori منفی و NSAID مصرف نمی‌کند. کدام یک از بیماری‌های مزمن زیر ارتباط قوی با ایجاد زخم ندارد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اهواز ـ تیر ۹۴)*

الف) ماستوسیتوز سیستمیک ب) سیروز

ج) سنگ کلیه د) پانکراتیت مزمن

**توضیح:** با توجه به جدول ۲-۵

الف ب ج د

## تظاهرات بالینی

**تظاهرات زخم پپتیک:** درد اپی‌گاستر به صورت یک حالت سوزشی یا مالشی در زخم معده و دئودنوم وجود دارد اما معیار خوبی برای تشخیص نمی‌باشد.

درد تیپیک ناشی از زخم دئودنوم حدود **۹۰ دقیقه تا ۳ ساعت پس از خوردن غذا** ایجاد می‌شود و معمولاً **با خوردن غذا یا آنتی‌اسید تسکین می‌یابد،** در حالی که درد ناشی از زخم معده می‌تواند **با خوردن غذا تشدید شود.** دردی که بیمار را از **خواب** بیدار می‌کند در $\frac{2}{3}$ مبتلایان به **زخم دئودنوم** و $\frac{1}{3}$ بیماران دارای **سوءهاضمه بدون زخم (NUD)** وجود دارد.

۱ـ دردی که بیمار را **بین نیمه‌شب تا ساعت ۳ بامداد از خواب بیدار می‌کند،** مهمترین و بهترین نشانه **زخم دئودنوم** می‌باشد.

۲ـ در زخم معده **تهوع و کاهش وزن** شیوع بیشتری نسبت به دئودنوم دارد.

۳ـ در **بیماران مسن،** به احتمال کمتری درد شکمی از علائم زخم پپتیک می‌باشد و در عوض ممکن است با عوارضی مثل **پرفوراسیون** یا **خونریزی** تظاهر پیدا کنند.

**تظاهرات مربوط به عوارض زخم پپتیک:** **تغییر** در شدت یا محل درد و همچنین شروع علائمی مانند **تهوع و یا استفراغ** می‌تواند نشانه‌ای از بروز عوارض باشد. ۱۰٪ مصرف‌کنندگان NSAIDs بدون وجود هیچ‌گونه علائم قبلی با یکی از عوارض زخم **(خونریزی، پرفوراسیون و انسداد)** مراجعه می‌کنند.

**معاینه بالینی:** شایع‌ترین یافته بالینی در مبتلایان به زخم پپتیک **تندرنس اپی‌گاستر** است.

# عوارض زخم پپتیک

## خونریزی گوارشی

خونریزی گوارشی شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک بوده و در افراد بالای ۶۰ سال به علت مصرف زیاد NSAIDs شیوع بیشتری دارد. شیوع این عارضه ۱۵٪ است. میزان مرگ و میر ۳۰ روزه ناشی از خونریزی گوارشی در زخم پپتیک ۱۰-۵٪ است. ۲۰٪ از خونریزی‌های گوارشی **فاقد هرگونه علائم و نشانه‌های هشداردهنده قبلی** می‌باشند.



شکل ۳-۵. گاز در داخل شکم متعاقب پرفوراسیون

## پرفوراسیون

پرفوراسیون دومین عارضه شایع زخم پپتیک بوده که در افراد مسن شیوع بیشتری دارد. شیوع این عارضه ۶ تا ۷٪ است. نفوذ (penetration) شکلی از پرفوراسیون است که در آن از بستر زخم به داخل عضو مجاور تونل زده می‌شود.

**نکته:** **نفوذ زخم دئودنوم** بیشتر از سمت **خلف** و به داخل **پانکراس (ایجاد پانکراتیت)** و **نفوذ زخم معده** بیشتر به سمت **لوب چپ کبد** صورت می‌گیرد.

**نکته:** در زخم معده ممکن است **فیستول‌های گاستروکولیک** ایجاد شوند.

**علائم بالینی پرفوراسیون:** شروع ناگهانی درد شدید و منتشر شکم ممکن است بیانگر **پرفوراسیون** باشد. **شکم شدیداً تندر و تخته‌ای شکل (Board like)** نشانه پرفوراسیون است. **سوءهاضمه‌ای** که دائمی شود، دیگر با خوردن غذا و آنتی‌اسید تسکین نیابد یا به پشت تیر بکشد، می‌تواند نشان‌دهنده یک **زخم در حال نفوذ به پانکراس** باشد **(شکل ۳-۵).**

**مثال:** آقای ۵۰ ساله با سابقه درد اپیگاستر هنگام گرسنگی که شب‌ها وی را از خواب بیدار می‌کند، با تشدید ناگهانی درد مراجعه کرده است. شدت درد به حدی است که بیمار اجازه معاینه شکم را نمی‌دهد. مناسب‌ترین اقدام تشخیصی کدام است؟ *(پرانترنی ـ مرداد ۸۸)*

الف) بررسی قسمت فوقانی دستگاه گوارش با باریوم

ب) آندوسکوپی مری، معده و اثنی‌عشر

ج) سونوگرافی شکم

د) عکس ایستاده قفسه سینه

**توضیح:** با تشخیص پرفوراسیون

الف ب ج د

**مثال:** مرد ۴۵ ساله‌ای با سابقه زخم معده با درد شدید شکمی که از دو ساعت پیش شروع شده به اورژانس آورده شده است. شکم در لمس بسیار حساس است و صداهای روده‌ای کاهش دارند. بیمار قادر به ایستادن و نشستن نمی‌باشد. کدام یک از اقدامات تشخیصی زیر بیشترین کمک را به بیمار می‌کند؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۹)*

الف) سونوگرافی شکم

ب) رادیوگرافی شکم با بلع باریوم



**شکل ۴-۵.** زخم خوش‌خیم معده در نمای Double-contrast barium meal

ج) عکس Left Lateral Decubitus شکم

د) Upper Gastrointestinal Endoscopy

الف ب ج د

## انسداد راه خروجی معده

انسداد راه خروجی معده **نادرترین (۲-۱٪)** عارضه زخم پپتیک می‌باشد که به علت ادم و التهاب ناشی از زخم یا ایجاد اسکار در **ناحیه پره‌پیلوریک** ایجاد می‌شود.

▣ **علائم بالینی انسداد معده:** شروع موارد جدیدی از **سیری زودرس، تهوع، استفراغ، درد شکم پس از خوردن غذا و کاهش وزن** مطرح کننده انسداد راه خروجی معده است. دردی که **با خوردن غذا تشدید شود و با تهوع و استفراغ مواد غذایی هضم نشده** همراه باشد، مؤید **انسداد راه خروجی معده** است.

**نکته:** وجود **Sucenssion splash** در معاینه (صدای **شلپ شلپ** ناشی ازبرخورد مایع و هوا در معده) **بیانگر انسداد راه خروجی معده است.**

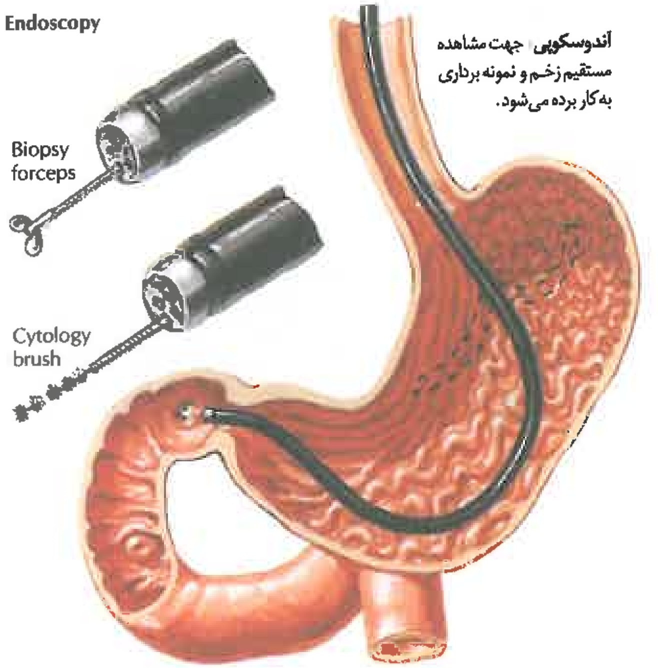
**توجه:** این عارضه را می‌توان به کمک **آندوسکوپی (دیلاتاسیون با بالون) یا جراحی** درمان کرد.

## روش‌های تشخیصی

▣ **روش‌های تشخیصی زخم پپتیک:** اثبات وجود زخم از طریق بررسی رادیوگرافیک با باریم یا آندوسکوپی صورت می‌گیرد.

**نکته: بیمارانی را که از جهات دیگر سالم بوده و کمتر از ۴۵ سال دارند، بهتر است قبل از ارزیابی تشخیصی، تحت آزمایش H.Pylori و اگر تست مثبت بود درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گیرند (۱۰۰٪ امتحانی). چرا که بسیاری از این افراد مبتلا به سوءهاضمه غیراولسروی (NUD) هستند.**

▣ **رادیوگرافی با باریم:** بررسی **قسمت پروگزیمال دستگاه گوارش با باریم** به عنوان اولین تست برای اثبات وجود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد. حساسیت Barium meals در تشخیص زخم دئودنوم، با کنتراست منفرد[1] ۸۰٪




**شکل ۵-۵.** آندوسکوپی جهت تشخیص و بیوپسی از زخم پپتیک

و با کنتراست مضاعف[2] ۹۰٪ است **(شکل ۴-۵)**. حساسیت این روش برای **تشخیص زخم‌های کوچک (کمتر از ۰/۵ cm)، وجود اسکار قبلی یا در بیماران بعد از جراحی** کم می‌شود.

**۱ـ زخم دئودنوم** در رادیوگرافی به صورت **دهانه آتشفشان با حاشیه مشخص (غالباً در بولب)** دیده می‌شود. **زخم خوش‌خیم معده** در رادیوگرافی به صورت **یک دهانه آتشفشان با حدود مشخص همراه با چین‌های مخاطی شعاعی** که از حاشیه زخم منشأ می‌گیرند، مشاهده می‌گردد **(شکل ۴-۵)**.

**۲ـ ۸٪** از زخم‌های معده که ظاهری خوش‌خیم در رادیوگرافی دارند، در آندوسکوپی یا جراحی، **بدخیم** تشخیص داده می‌شوند.

**۳ـ** شرایطی که احتمال بدخیمی زخم معده را افزایش می‌دهند، عبارتند از: **اندازه بزرگتر از ۳ سانتی‌متر و وجود یک توده همراه.**

**۴ـ وجود زخم معده در رادیوگرافی** مستلزم انجام **آندوسکوپی و بیوپسی** است. به عبارت دیگر هر وقت در مطالعات رادیوگرافیک، **زخمی در معده دیده** شود، حتماً باید **آندوسکوپی و بیوپسی** انجام شود.

▣ **آندوسکوپی:** آندوسکوپی حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای بررسی دستگاه گوارش فوقانی است. کاربردهای آندوسکوپی عبارتند از:

۱ـ مشاهده مستقیم مخاط و تهیه تصویر از مخاط **(شکل ۵-۵)**.

۲ـ گرفتن بیوپسی جهت Rule out بدخیمی (زخم معده) و عفونت با H.Pylori

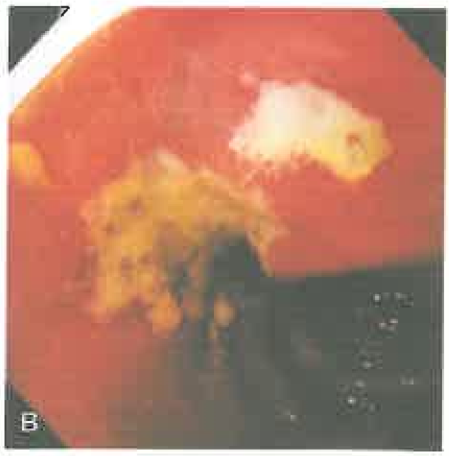
۳ـ تشخیص ضایعاتی که به دلیل کوچک بودن در رادیوگرافی قابل مشاهده نیستند.

۴ـ بررسی ابنورمالیتی‌های رادیوگرافیک آتیپیک

۵ـ تأیید خونریزی از زخم

1- Single contrast

2- Double contrast




شکل ۶-۵. زخم دئودنوم

**روش‌های تشخیصی H.Pylori:** آزمون‌های تشخیصی H.pylori را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

**۱ـ آزمون‌های تهاجمی (نیازمند آندوسکوپی و بیوپسی)**

الف) اوره‌آز سریع: در صورت مصرف اخیر PPI یا آنتی‌بیوتیک یا بیسموت، منفی کاذب در آن شایع است.

ب) بافت‌شناسی

ج) کشت

**۲ـ آزمون‌های غیرتهاجمی**

الف) سرولوژی

ب) تست تنفسی اوره با $^{14}C$ یا $^{13}C$

ج) آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع

**نکته:** آزمون سرولوژی برخلاف تست تنفسی اوره برای پیگیری زودرس مناسب نیست (۱۰۰٪ امتحانی). **تست‌های سرولوژیک برای بررسی ریشه‌کن شدن عفونت بعد از درمان مناسب نمی‌باشند، چرا که آنتی‌بادی‌ها ممکن است چند سال بالا باقی بمانند.**

**نکته‌ای بسیار مهم:** تست‌های تنفسی اوره نشاندار با $^{14}C$ یا $^{13}C$ **تست انتخابی غیرتهاجمی برای اثبات ریشه‌کنی H.Pylori بعد از درمان آنتی‌بیوتیکی است. بیماران باید حداقل ۱۴ روز قبل از انجام تست تنفسی اوره مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون مثل امپرازول را قطع کنند تا نتیجه منفی کاذب ایجاد نشود.**

**نکته:** در صورت استفاده اخیر از مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)، آنتی‌بیوتیک‌ها یا ترکیبات بیسموت، پاسخ تست اوره‌آز سریع و تست تنفسی **اوره منفی کاذب می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).**

**تست‌های اختصاصی:** در مواردی که زخم پپتیک، مقاوم یا عارضه‌دار باشد، ممکن است نیاز به تست‌های اختصاصی از قبیل **سنجش گاسترین سرم و آنالیز اسید معده یا تغذیه کاذب (Sham feeding)** باشد.

**نکته:** در مبتلایان به **زخم پپتیک مقاوم با H.Pylori منفی** ممکن است نیاز به **غربالگری خون یا ادرار از نظر آسپیرین یا NSAIDs** باشد.

**مثال:** **آقای ۳۸ ساله با درد ناحیه اپی‌گاستر که در زمان گرسنگی تشدید می‌شود، مراجعه کرده است بیمار سابقه مصرف داروی خاصی را ذکر نمی‌کند، سیگار نمی‌کشد ولی روزانه حدود نیم لیتر نوشابه گازدار مصرف می‌کند. معاینه**

**جدول ۳-۵. علل زخم‌هایی که ناشی از هلیکوباکتر پیلوری یا NSAID نمی‌باشند (۱۰۰٪ امتحانی)**

**عفونت**
- سیتومگالوویروس
- ویروس هرپس سیمپلکس
- Helicobacter heilmanni

**داروها و توکسین‌ها**
- بیس‌فسفونات‌ها
- شیمی درمانی
- کلوپیدوگرل
- کوکائین کراک (Crack Cocaine)
- گلوکوکورتیکوئیدها (وقتی با NSAIDها با هم مصرف شوند)
- مایکوفنولات موفتیل
- کلرید پتاسیم

**عوامل گوناگون**
- بازوفیلی در بیماری میلوپرولیفراتیو
- انسداد دئودنوم (مانند پانکراس حلقوی)
- بیماری انفیلتراتیو
- ایسکمی
- رادیوتراپی
- انفیلتراسیون ائوزینوفیلی
- سارکوئیدوز
- بیماری کرون
- اختلال افزایش ترشح ایدیوپاتیک

**بالینی طبیعی است. برای بیمار امپرازول ۲۰ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و به فاصله یک هفته برای بیمار آندوسکوپی فوقانی انجام می‌شود که نمایانگر زخم اثنی‌عشر است. تست اوره‌آز در زمان آندوسکوپی منفی است. محتمل‌ترین علت زخم در این بیمار چیست؟** *(پرانترنی ـ شهریور ۸۳)*

الف) عفونت با هلیکوباکتر پیلوری

ب) مصرف مخفیانه داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

ج) بیمار زولینگر الیسون

د) مصرف نوشابه گازدار

ب | ج | د

**مثال:** **خانم ۵۲ ساله‌ای به علت درد اپی‌گاستر در دو سال گذشته سه بار گاستروسکوپی شده است و هر سه بار اولسر ناحیه آنتروم داشته است. تست اوره‌آز منفی و بدخیمی رد شده است. گاسترین سرم نرمال است. کدام یک از اقدامات زیر در درجه اول توصیه می‌شود؟**

*(امتحان دوره‌ای دستیاران داخلی دانشگاه تهران ـ آبان ۸۷)*

الف) اندازه‌گیری سطح سرمی سالیسیلات

ب) آنترکتومی

ج) درمان با H2 blocker با دوز بالا

د) درمان با سوکرالفیت

**توضیح:** همانگونه که گفته شد در مبتلایان به زخم پپتیک مقاوم با H.Pylori منفی ممکن است نیاز به غربالگری خون یا ادرار از نظر آسپیرین یا داروهای NSAID باشد.

ب | ج | د

**مثال:** شانس ایجاد اولسر در مخاط معده با کدام یک از عوامل عفونی زیر کمتر است؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ اسفند ۸۷)*

الف) H.Pylori　　ب) CMV

ج) Herpes Simplex　　د) Cryptosporidium

**توضیح:** با توجه به جدول ۳-۵

الف ب ج

**مثال:** در بیماری که تحت درمان دارویی است احتمال پیدایش اولسر پپتیک در کدام یک از موارد زیر بیشتر است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه کرمان ـ تیر ۹۴)*

الف) کوتریموکسازول　　ب) نالیدیکسیک اسید

ج) وارفارین　　د) کلوپیدوگرل

**توضیح:** با توجه به جدول ۳-۵

الف ب ج

## درمان

درمان اصلی این بیماری ریشه‌کنی H.Pylori و پیشگیری و درمان بیماری ناشی از مصرف NSAIDs می‌باشد.

■ **داروهای خنثی‌کننده و مهارکننده ترشح اسید:** از این گروه داروها می‌توان به آنتی‌اسیدها، آنتاگونیست‌های گیرنده H2 و مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) اشاره کرد.

● **آنتی‌اسیدها:** آنتی‌اسیدها داروهای اصلی را در درمان تشکیل می‌دهند. شایع‌ترین داروهای مصرفی مخلوطی از هیدروکسید آلومینیم و هیدروکسید منیزیم (Mylanta; Maalox) می‌باشند. کربنات کلسیم و بی‌کربنات سدیم آنتی‌اسیدهای قوی هستند که البته عوارض جانبی هم دارند.

● **عوارض آنتی اسیدها:** هیدروکسید آلومینیم سبب بروز یبوست و کمبود فسفات، و هیدروکسید منیزیم باعث شل‌شدن مدفوع می‌شود. در مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه، مصرف ترکیبات حاوی منیزیم (به علت ایجاد هیپرمنیزیمی) کنترااندیکاسیون دارد و مصرف آلومینیم می‌تواند به نوروتوکسیسیته مزمن بیانجامد. مصرف طولانی‌مدت کربنات کلسیم سبب بروز سندرم شیر قلیا (هیپرکلسمی، هیپرفسفاتمی همراه با کلسینوز احتمالی کلیه و پیشرفت به سمت نارسایی کلیه) می‌شود. بی‌کربنات سدیم می‌تواند موجب آلکالوز سیستمیک شود.

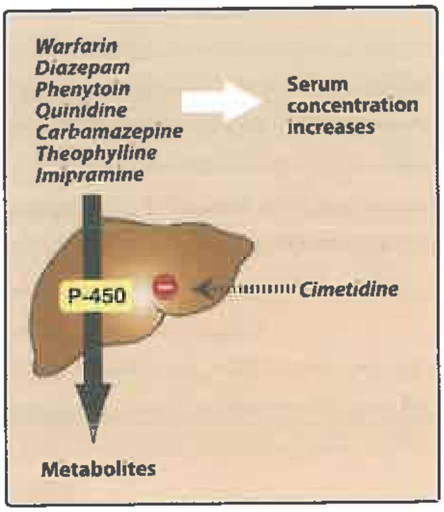
● **آنتاگونیست‌های رسپتور $H_2$:** داروهای این گروه شامل سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین می‌باشند که ساختمان شبیه به هیستامین دارند. از این داروها برای درمان زخم فعال (به صورت ۴ تا ۶ هفته) در ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها (به منظور ریشه‌کنی H.Pylori) استفاده می‌شود. قدرت اثر رانیتیدین، نیزاتیدین و فاموتیدین بیشتر از سایمتیدین می‌باشد.

● **عوارض:** این عوارض را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

۱ـ سایمتیدین می‌تواند در بیمارانی که به مدت طولانی و با دوز زیاد (مبتلایان به سندرم زولینگر ـ الیسون) دارو را مصرف می‌نمایند، سبب بروز عوارض آنتی‌آندروژنی (ژنیکوماستی و ایمپوتانس) شود.

۲ـ عوارض نادر و برگشت‌پذیر ناشی از مصرف سایمتیدین عبارتند از: کنفوزیون و افزایش سطح آمینوترانسفرازها، کراتینین و پرولاکتین سرم.

۳ـ عوارض سیستمیک نادر و برگشت‌پذیر ناشی از مصرف




شکل ۷-۵. تداخلات دارویی سایمتیدین

آنتاگونیست‌های گیرنده H2 عبارتند از: پان‌سیتوپنی، نوتروپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی.

۴ـ سایمتیدین و رانیتیدین (به میزان کمتر) می‌توانند به سیتوکروم P450 متصل شوند اما در مورد فاموتیدین و نیزاتیدین چنین عملی رخ نمی‌دهد (۱۰۰٪ امتحانی).

**نکته:** به دلیل اثرات مهاری سایمتیدین بر روی سیتوکروم P450، کنترل دقیق داروهایی مانند وارفارین، فنی‌توئین و تئوفیلین ضرورت دارد (۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۷-۵).

**مثال:** کدام یک از داروهای زیر تداخل کمتری با وارفارین دارد؟

*(بورد داخلی ـ شهریور ۹۵)*

الف) امپرازول　　ب) فاموتیدین

ج) رانیتیدین　　د) سایمتیدین

الف ج د

● **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI):** امپرازول، اسموپرازول، لانزوپرازول، رابپرازول، پانتوپرازول و دکس‌لانزوپرازول با نیمه‌عمر ۱۸ ساعت به صورت غیرقابل برگشت پمپ ATPase، $K^+$ و $H^+$ را مهار می‌کنند.

**نکته:** اسموپرازول و دکس‌لانزوپرازول از جدیدترین داروهای این گروه هستند.

● **انواع ترکیبات PPI**

۱ـ لانزوپرازول (Lansoprazole) به صورت قرص‌هایی که در دهان تجزیه می‌شود به بازار آمده است. این ترکیب را می‌توان با یا بدون آب مصرف نمود و این برای کسانی که دیسفاژی شدید دارند یک مزیت به حساب می‌آید.

۲ـ یک داروی ترکیبی حاوی لانزوپرازول و ناپروکسن[1] به بازار آمده است که موجب کاهش صدمات گوارشی ناشی از NSAID می‌گردد.

۳ـ امپرازول به همراه بی‌کربنات به شکل پودر ساخته شده که می‌توان آنرا به صورت خوراکی یا از راه NG-Tube تجویز نمود. بی‌کربنات به دو دلیل اضافه گردید است: ۱ـ محافظت امپرازول در برابر اسید، ۲ـ کمک به قلیایی

1- Lansoprazole-naproxen

کردن معده سبب تسهیل اثرات PPI می‌گردد.

۴ـ **پانتوپرازول و رابپرازول** به صورت قرص‌هـای روکش‌دار موجودند؛ اما **آمپول پانتوپرازول** جهت تزریق وریدی موجود اسـت. مهارکننده‌های پمپ بر تمام مراحل ترشح اسید اثر مهاری دارند و بعد از یک هفته مصرف سبب کاهش بیش از ۹۵٪ از ترشـح پایه و تحریک‌شده اسـید می‌شوند. داروهای PPI دارای شـروع اثر **سـریع** بوده و بین **۶-۲ سـاعت** بعد از تجویز بـه حداکثر اثر خود در مهارنمودن اسید می‌رسـند و طول مدت مهار ۹۶-۷۲ ساعت است. نیمه عمر PPIها **۱۸ ساعت** بوده و لذا بین **۵-۲ روز** پس از قطع مصرف این داروها، ترشح اسید معده به وضعیت طبیعی خود برمی‌گردد.

**نکته:** **پانتوپرازول** شکل تزریقی مهارکننده‌های پمپ پروتون می‌باشد.

**نکته:** بهترین زمان مصرف مهارکننده‌هـای پمپ **قبل از غذا (قبل از صبحانه)** یعنی زمانی که پمپ فعال اسـت، می‌باشد. (به استثنای امپرازول immediate-release)

**● عوارض**

۱ـ **هیپرگاسـترینمی خفیف تا متوسـط** در مصرف‌کننـدگان مهارکننده‌های پمپ، ۱ تا ۲ هفته پس از قطع درمان رفع می‌شـود. **افزایش Rebound ترشـح اسید** در افراد بدون عفونت H.Pylori بعد از قطع داروهای PPI گزارش شـده اسـت. این فنومن حتی در مصرف کوتاه‌مدت **(۲ ماه)** این داروها مشاهده شده و ممکن اسـت تا **۲ ماه بعـد از قطع دارو** ادامه یابد؛ لذا ممکن اسـت در بعضی از بیماران بعد از قطع داروهـای PPI علائم **ریفلاکس معده به مری (GERD) یا سوءهاضمه (دیس‌پپسـی)** تشـدید گردد. **Taper کردن تدریجی این داروها یا Switch کردن به آنتاگونیسـت‌های رسپتور H2** از این عارضه جلوگیری می‌کند. در بیماران مبتلا به عفونت H.Pylori، التهاب و کاهش ترشـح همزمان اسـید معده علت عدم ایجاد این فنومن در مبتلایان به عفونت H.Pylori است.

۲ـ این داروها تولید **فاکتور داخلی (IF)** را نیز مهار می‌کنند ولی آنمی ناشـی از **کمبود Vit B12** به ندرت ایجاد می‌گردد.

۳ـ مهارکننده‌هـای پمپ پروتون در جذب داروهایـی مانند **کتوکونازول، آمپی‌سیلین، آهن و دیگوکسین** تداخل ایجاد می‌کنند.

۴ـ مصـرف همزمـان مهارکننده‌های پمپ پروتون بـا **تئوفیلین، دیازپام، وارفارین، Atazanavir و فنی‌توئین** به دلیل امکان مهار سیتوکروم P450 کبدی توسـط PPIs اولیه **(امپرازول، لانزوپرازول)** باید با احتیـاط صورت گیرد؛ گرچه **رابپرازول، پانتوپرازول و اسموپرازول** به نظر نمی‌رسد با داروهای متابولیزه شونده توسط سیتوکروم P450 تداخل قابل توجهی داشته باشند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵ـ سرکوب درازمدت اسـید به ویژه با داروی PPI، با افزایش بروز **پنومونی کسب شـده از جامعه**[1] و **بیماری ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل** همراه می‌باشد. بـه همین دلیل در افراد پیری که در معرض پنومونی و عفونت با کلسـتریدیوم دیفیسیل هستند این داروها باید با احتیاط مصرف شوند.

۶ـ مهارکننده‌هـای پمـپ پروتـون (PPI) با **شکسـتگی لگـن (هیپ)** در **خانم‌های سالخورده** همراهی دارند.

۷- مصرف درازمدت PPI ممکن اسـت موجب **کمبود آهن و منیزیوم** شود. اگرچه این مورد در مطالعات ثابت نشده‌اند.

۸ـ مهارکننده‌هـای پمـپ پروتـون (PPI) بـر روی **اثـرات ضدپلاکتی کلوپیدوگـرل اثـر منفی** دارند. مکانیسـم ایـن پدیده رقابـت دارویی PPI با کلوپیدوگرل برای **آنزیم P450 (CYP2C19)** می‌باشـد. این تداخل دارویی به این دلیل مهم است که آسپرین و کلوپیدوگرل برای جلوگیری از حوادث عروق کرونر اسـتفاده می‌شـود و داروهای PPI نیز به منظور پیشگیری از خونریزی گوارشـی در این افراد به کار برده می‌شود. در مطالعات جدید دیده شده است که میزان مرگ و میر و بستری مجدد به علت حوادث عروق کرونر در بیمارانی کـه مهارکننده‌های پمپ پروتون و کلوپیدوگرل اسـتفاده می‌نمایند، **افزایش اندکی** داشته است. حال سؤالی که مطرح می‌شود این است که در این بیماران که از یک طرف لازم است کلوپیدوگرل بدهیم و از طرفی باید مواظب خونریزی گوارشی باشیم راهکار چیست؟

**الف)** باید در بیمارانـی که احتیاج به کلوپیدوگرل دارنـد، **این دارو ادامه یابد.**

**ب)** بیمارانـی کـه در معرض خونریزی گوارشـی هسـتند و آسـپرین و کلوپیدوگرل مصـرف می‌کنند **باید** تحت درمان بـا داروهای محافظت‌کننده گوارشـی قرار گیرند. اگرچـه بلوکرهای H2 High-dose یـک گزینه درمانی هستند، اما به اندازه **مهارکننده‌های پمپ پروتون** مؤثر نمی‌باشند.

**ج) اگـر مصرف مهارکننـده پمپ پروتون (PPI) و کلوپیدوگرل لازم باشـد، می‌بایسـت ۱۲ ساعت بین مصرف هر کدام فاصله باشد. یعنی PPI، ۳۰ دقیقه قبل از صبحانه و کلوپیدوگرل هنگام خواب مصرف شود (۱۰۰٪ امتحانی).**

**نکتـه:** در بیـن داروهای PPI، **پنتوپرازول** بهتر بـا کلوپیدوگرل تحمل می‌شود.

**توجه:** تمام عوارض داروهای PPI **در افراد بالای ۶۵ سال** شـایع‌تر است (به دلیل شیوع بالاتر بیماری‌های همزمان).

**● ترکیبـات جدید:** یک داروی جدید مهارکننده اسـید به نام **تناتوپرازول** تولید شـده که یک PPI اسـت و مهارکننده قوی برگشـت‌ناپذیر پمپ پروتون می‌باشـد. نیمه عمر این دارو از سایر داروهای PPI طولانی‌مدت‌تر است. کاربرد اصلی این دارو **مهار ترشح شبانه اسـید در بیماری رفلاکس (GERD)** می‌باشد. لذا مهمترین کاربرد آن **رفلاکس شبانه** است.

**مثال:** در بیماری که **وارفارین** مصرف می‌کند با علائم دیس‌پپسـی مراجعه نموده کدام یک از داروهای زیر مناسب‌تر است؟

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ اسفند ۸۷)*

الف) رانیتیدین  ب) رابپرازول
ج) فاموتیدین  د) اومپرازول

الف **ب** ج د

**مثال:** در بیماری که **امپرازول** روزی ۲ کپسـول بیسـت میلی‌گرمی مصرف می‌کند؛ جذب کدام یک از داروهای زیر مختل نمی‌شود؟

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ اسفند ۸۷)*

الف) دیگوکسین  ب) کتوکونازول
ج) آمپی‌سیلین  د) بیسموت ساب‌سیترات

الف ب ج **د**

**مثال:** اثـر کدام یک از داروهای ذیل در تجویـز همزمان با **امپرازول** کاهش پیدا می‌کند؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۱)*

الف) وارفارین  ب) دیازپام
ج) فنی‌توئین  د) کلوپیدوگرل

الف ب ج **د**

**مثال:** همـه موارد زیر از عوارض مصرف **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** در انسان هستند، بجز:

*(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۴)*

1- Community-acquired pneumonia

الف) اختلال در جذب ویتامین B12

ب) افزایش بروز پنومونی کسب شده از جامعه

ج) افزایش اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

د) تومور کارسینوئید معده

الف | ب | ج | [redacted]

**▣ داروهای محافظ سـلول:** از این گروه داروها می‌توان به سوکرالفات، بیسموت و آنالوگ‌های پروستاگلاندین اشاره کرد.

**۱ـ سـوکرالفات:** این دارو در آب نامحلول می‌باشـد و به صورت یک خمیر محل زخم معده و دئودنوم را می‌پوشـاند. دوز معمـول این دارو **یک گرم چهار بـار در روز** است. سوکرالفات با مکانیسم‌های زیر عمل می‌کند: ۱ـ ایجاد یک سد فیزیکی ـ شیمیایی، ۲ـ داشتن اثرات تروفیک (تحریک رشد) به کمک افزایش سنتز پروسـتاگلاندین‌ها، تحریک ترشح موکوس و بی‌کربنات، ۳ـ افزایش دفاع و ترمیم مخاطی

**نکته:** در مبتلایان به **نارسـایی مزمن کلیه**، به علت **نوروتوکسیسیته** ناشی از آلومینیوم، تجویز سوکرالفات کنتراندیکه است.

**نکته:** شایع‌ترین عارضه جانبی سوکرالفات، **یبوست (۳-۲٪)** و عوارض نادر آن شامل **هیپوفسفاتمی** و **تشکیل بزوآر در معده** است.

**۲ـ ترکیبات حاوی بیسموت:** مکانیسـم اصلی بهبود زخم توسط بیسموت ناشناخته است. بیسـموت علیه **H.Pylori** مؤثر می‌باشد. عوارض کوتاه‌مدت بیسموت عبارتند از: **۱ـ سـیاه شدن مدفوع، ۲ـ یبوسـت و ۳ـ تیره‌شدن زبان.** مصرف طولانی‌مدت بیسـموت به ویژه نوع کلوئیدی (CBS) ممکن اسـت به **مسمومیت عصبی (نوروتوکسیسیته)** بیانجامد.

**یادآوری:** **بیسموت** اثرات ضد **H.Pylori** دارد.

**۳ـ آنالوگ‌های پروستاگلاندین:** میزوپروستول (مشتق پروستاگلاندین E1) یکی از مهمترین ترکیبات این گروه اسـت. **محافظت از مخـاط و ترمیم مخاط** مکانیسم اصلی آنالوگ‌های پروستاگلاندین‌ها می‌باشد.

**نکته:** عوارض جانبی میزوپروستول شامل **اسهال** (شایع‌ترین عارضه) و **خونریزی و انقباض رحمی** می‌باشند.

**نکته:** مصرف میزوپروستول در **خانم‌های حامله** کنتراندیکه است. به همین دلیل در **زنان سنین باروری** باید هشدار داده شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**مثال:** کدام یک از داروهای زیر اثرات **ضدهلیکوباکترپیلوری** دارد؟

*(پرانترنی ـ شهریور ۷۷)*

الف) کولوئید بیسموت　　ب) فاموتیدین

ج) سوکرالفات　　د) پروستاگلاندین‌های صناعی

[redacted] | ب | ج | د

**▣ درمان هلیکوباکترپیلوری (۱۰۰٪ امتحانی):** مهم‌ترین اثر ریشـه‌کنی و درمان H.Pylori، **پیشگیری از عود زخم پپتیک** می‌باشد. اثرات مهم درمان H.Pylori عبارتند از:

۱- کاهش عود زخم پپتیک به کمتر از ۲۰-۱۰٪

۲- کاهش خونریزی راجعه، اما اثر آن روی پرفوراسـیون زخم نامشخص می‌باشد.

**● اندیکاسـیون‌های درمـان H.Pylori:** در افراد زیر بایـد H.Pylori ریشه‌کن شود **(پروتکل ماستریخت ۴):**

۱- بیماران مبتلا به زخم پپتیک ثابت شده و یا سابقه آن

۲- مبتلایان به لنفوم MALT (بیش از ۵۰٪ مبتلایان به لنفوم MALT با ریشه‌کنی H.Pylori دچار پسرفت کامل تومور می‌شوند.)

۳- اگر میـزان بروز H.Pylori در منطقه‌ای **بیشتر از ۲۰٪** باشـد، برای بیماران دچار سـوءهاضمه (دیس‌پپسی) بررسی نشـده باید تست H.Pylori و درمـان آنتی‌بیوتیکی صورت گیـرد **(Test-and-Treat approach) (۱۰۰٪ امتحانی)**.

۴- در بیمارانـی که به مـدت **طولانی NSAID (از جمله آسـپرین Low-dose)** مصـرف می‌کنند باید **تسـت H.Pylori** و **درمان ریشـه‌کنی** آن صورت پذیرد؛ به ویژه اگر سابقه PUD داشته باشند **(Test-and-Treat approach)**.

در این Approach، تسـت H.Pylori انجام می‌شود و در صورت مثبت بودن، درمان صورت می‌گیـرد. این بیماران به ادامه درمان با **داروهای PPI** علاوه بر ریشه‌کنی H.Pylori نیاز دارند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۵- ریشـه‌کنی H.Pylori در بیماران مبتلا به سـوءهاضمه غیراولسـری (NUD) و مبتلایـان به GERD که به مدت طولانی تحت درمان ضدترشـح اسید هستند، مورد اختلاف نظر است؛ با این وجود جهت پیشگیری از سرطان معده ریشه‌کنی H.Pylori در موارد زیر اندیکاسیون دارد (۱۰۰٪ امتحانی):

- بیمارانی که در مراحل اولیه کانسـر معده تحت عمل جراحی رزکسیون تومور قرار گرفته‌اند.
- بستگان درجه اول خانواده دچار کانسر معده باشند.
- مبتلایان به کانسر معده قبلی که با آندوسکوپی یا رزکسیون ساب توتال درمان گردیده‌اند.
- افراد در معرض خطر گاسـتریت (پان گاسـتریت شدید یا گاستریت تنه معده) یا آتروفی شدید.
- افراد تحت درمان مهار ترشح اسید به مدت بیشتر از یک سال
- بیمارانی که ریسـک فاکتورهای محیطی کانسـر معده دارند از جمله سـیگاری‌های شدید، مواجهه شـدید با گرد و غبار، ذغال، کوارتز و سیمان و کار در معدن
- بیماران H.Pylori مثبت که از کانسر معده می‌ترسند.

**● چگونگی درمان:** هیچ دارویی به تنهایی قادر به ریشـه‌کنی H.Pylori نمی‌باشد و مؤثرترین روش استفاده از **درمان ترکیبی** به مدت **۱۴ روز** است.

● دو نوع فرمول دسته‌بندی‌شده دارویی برای ریشه‌کنی H.Pylori عبارتند از (جدول ۴-۵):

**۱ـ Prevpac:** لانزوپرازول، کلاریترومایسـین و آموکسی‌سـیلین که بیمار به مدت ۱۴ روز روزی ۲ بار دارو مصرف می‌کند.

**۲ـ Helidac:** بیسموت ساب‌سالیسـیلات، تتراسایکلین و مترونیدازول که بیمـار به مدت **۱۴ روز** روزی ۴ بار همراه با یک مهارکننده پمپ یا آنتاگونیسـت H2 از این فرمول استفاده می‌کند.

**● عوارض جانبی:** درمان سه دارویی در ۳۰-۲۰٪ بیماران عوارض جانبی ایجاد می‌کند.

۱ـ عوارض جانبی **آموکسی‌سیلین** عبارتند از: **اسهال وابسته به آنتی‌بیوتیک، تهوع، استفراغ، راش پوستی و واکنش آلرژیک.**

۲ـ خطرناک‌ترین عارضه آموکسی‌سیلین **کولیت سودوممبرانو (کمتر از ۲-۱٪)** است.

**۳ـ بیسـموت** می‌تواند سـبب **سیاه‌شـدن رنگ مدفوع و زبان** و همچنین **یبوست** شود.

**۴ـ راش پوسـتی** و ندرتاً **هپاتوتوکسیسـیته و آنافیلاکسـی** از عـوارض تتراسایکلین می‌باشند.

**توجه:** مصرف همزمان **پروبیوتیک‌ها** برخی از عوارض آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش می دهد.

**جدول ۴-۵. رژیم‌های توصیه شده برای ریشه‌کنی عفونت H. Pylori**

| دارو | دوز |
|---|---|
| **درمان سه‌دارویی** | |
| ۱- بیسموت ساب‌سالیسیلات به علاوه | ۲ tab qid |
| مترونیدازول به علاوه | ۲۵۰ mg qid |
| تتراسیکلین[1] | ۵۰۰ mg qid |
| ۲- رانیتیدین بیسموت سیترات به علاوه | ۴۰۰ mg bid |
| تتراسیکلین به علاوه | ۵۰۰ mg bid |
| کلاریترومایسین یا مترونیدازول | ۵۰۰ mg bid |
| ۳- امپرازول (لانزوپرازول) به علاوه | ۲۰ mg bid (۳۰ mg bid) |
| کلاریترومایسین به علاوه | ۲۵۰ یا ۵۰۰ mg bid |
| مترونیدازول[2] | ۵۰۰ mg bid |
| یا آموکسی‌سیلین[3] | ۱ gr bid |
| **درمان چهاردارویی** | |
| امپرازول (لانزوپرازول) | ۲۰ mg (۳۰ mg) daily |
| بیسموت ساب‌سالیسیلات | ۲ tab qid |
| مترونیدازول | ۲۵۰ mg qid |
| تتراسیکلین | ۵۰۰ mg qid |

۱- روش جایگزین: Helidal

۲- روش جایگزین: Prevpac

۳- **یا از مترونیدازول یا از آموکسی‌سیلین استفاده کنید (نه هر دو با هم). از هر دو دارو به همراه هم استفاده نکنید**

● **شکست درمان:** شایع‌ترین علت شکست درمانی در بیمارانی که رژیم درمانی را به طور صحیح مصرف می‌کنند، **گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک** است. در صورت شکست درمان سه‌دارویی قدم بعدی **درمان چهاردارویی** و جایگزین کردن **کلاریترومایسین** به جای **مترونیدازول** یا بالعکس می‌باشد.

ترکیب **پانتوپرازول، آموکسی‌سیلین و ریفابوتین** به مدت ۱۰ روز، با موفقیت (میزان درمان ۸۶٪) در درمان مبتلایان به سوش‌های مقاوم مورد استفاده قرار گرفته است. رژیم‌های دیگری که به عنوان درمان خط دوم استفاده می‌شوند عبارتند از: درمان ۳ دارویی برپایه **لووفلوکساسین (لووفلوکساسین، آموکسی‌سیلین و PPI)** به مدت **۱۰ روز** و درمان ۳ دارویی بر پایه **فورازولیدون (فورازولیدون، آموکسی‌سیلین و PPI)** به مدت **۱۴ روز**.

برای افرادی که به دو دوره درمان پاسخ نمی‌دهند، رژیم دیگری توصیه نگردیده است. عوامل دیگری که شانس ریشه‌کن شدن عفونت را کم می‌کنند؛ عبارتند از: **۱- کشور زادگاه (در آسیای شمال شرقی شایع‌تر از دیگر مناطق آسیا و اروپا)، ۲- کشیدن سیگار.** چنانچه باز هم H.Pylori ریشه‌کن نشود، **کشت و تعیین حساسیت ارگانیسم** باید صورت گیرد.

از آنجایی که ۲۵-۱۵٪ بیمارانی که با داروهای خط اول درمان می‌شوند باز هم دچار عفونت می‌شوند یک روش جدید در حال بررسی می‌باشد. این روش یک درمان زنجیره‌ای یا Sequential است و شامل **۵ روز آموکسی‌سیلین و PPI** و سپس **۵ روز PPI به همراه Tinidazole و کلاریترومایسین یا لووفلوکساسین** می‌باشد.

**توجه:** یک درمان جدید نویدبخش که مزیت آن، طول مدت کوتاه‌تر، مصرف ساده‌تر و هزینه کمتر می‌باشد عبارت است از: ۵ روز درمان همزمان با ۴ داروی زیر می‌باشد که به میزان ۹۰٪ عفونت را ریشه‌کن می‌کند: **PPI** (دو بار در روز)، **آموکسی‌سیلین** (یک گرم دو بار در روز)، **لووفلوکساسین** (۵۰۰ mg دو بار در روز) و **تینیدازول** (۵۰۰ mg دو بار در روز).

**نکته:** شکست ریشه‌کنی H.Pylori در بیمارانی که همکاری خوبی دارند به دلیل وجود یک **ارگانیسم مقاوم** است.

**نکته:** بررسی مقاومت در **شرایط آزمایشگاه (In-Vitro)** نمی‌تواند مقاومت در بدن را پیش‌بینی نماید.

**نکته:** اگرچه سوش‌های مقاوم به **مترونیدازول، کلاریترومایسین، آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین** گزارش شده‌اند؛ **اما مقاومت به آموکسی‌سیلین و تتراسیکلین شایع نیست.**

● **عفونت مجدد (Reinfection):** بعد از ریشه‌کنی موفق H.Pylori نادر است (کمتر از ۱٪ در سال). چنانچه عفونت مجدد در ظرف ۶ ماه از درمان کامل رخ دهد، بیشترین احتمال Recrudescence (عود) است زیرا **عفونت مجدد (Reinfection)** در فاصله زمانی دیرتری رخ می‌دهد.

● **نقش پروبیوتیک‌ها:** استفاده از پروبیوتیک‌ها مثل لاکتوباسیل میزان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری را تغییر نمی‌دهد ولی **عوارض ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها** را کم می‌کند و سبب **بهبود تحمل درمان آنتی‌بیوتیکی** می‌باشد.

**مثال** **مردی ۳۵ ساله با سابقه بیماری رفلاکس معده ـ مری (GERD) از دو سال قبل به طور نامنظم تحت درمان با امپرازول بوده است. وی یک هفته قبل متعاقب مصرف مشروبات الکلی دچار ملنا گردیده است. در آندوسکوپی مری نرمال گزارش شده است. اما اریتم آنتر معده و زخم ۱۲ میلی‌متری در بولب اثنی‌عشر داشته است. تست اوره‌آز سریع از نظر هلیکوباکتر پیلوری مثبت بوده است. تصمیم شما در مورد اقدام درمانی بیمار کدام است؟**

*(بورد داخلی ـ شهریور ۹۱)*

الف) جایگزینی امپرازول با لانسوپرازول ۶۰ میلی‌گرم در روز

ب) امپرازول ۴۰ میلی‌گرم در روز تا ۸ هفته و سپس ۲۰ میلی‌گرم روزانه

ج) ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و ادامه امپرازول ۲۰ میلی‌گرم روزانه

د) مصرف امپرازول ۲۰ میلی‌گرم روزانه بدون ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

الف ب د

**مثال** **خانم ۵۴ ساله به خاطر درد اپی‌گاستر از شش هفته قبل که با گرسنگی تشدید می‌شود، مراجعه نموده است. علایم مشابهی را در سال گذشته ذکر می‌کند. در آندوسکوپی زخم ۱۰ میلی‌متری بدون خونریزی در دیواره خلفی بولب اثنی‌عشر مشاهده شده است و تست اوره‌آز سریع مثبت است. کدام اقدام زیر را پیشنهاد می‌کنید؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۳)*

الف) درمان دو دارویی با آموکسی‌سیلین و امپرازول به مدت ۶ هفته

ب) درمان با PPI + مترونیدازول + آموکسی‌سیلین برای یک هفته

ج) درمان با بیسموت + آموکسی‌سیلین + کلاریترومایسین + PPI برای دو هفته

د) درمان با امپرازول دو بار در روز برای ۶ هفته در صورت عدم بهبود علایم، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری

الف ب د

**مثال** **در کدام یک از بیماران زیر ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری را توصیه نمی‌کنید؟** *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) آقای ۵۰ ساله با ریفلاکس اسید معده

ب) خانم ۲۵ ساله با سابقه **کانسر معده** در پدر

ج) آقای ۶۵ ساله با لنفوم معده مالتوما

د) خانم ۱۹ ساله با زخم دوازدهه

ب ج د

**مثال:** آقای ۷۵ ساله به علت سکته قلبی نیازمند مصرف آسپرین است. سابقه ناراحتی گوارشی ندارد. بررسی هلیکوباکتر پیلوری مثبت است. براساس Maastricht IV Consensus کدام اقدام برای **پیشگیری از زخم پپتیک** توصیه می‌گردد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۵)*

الف) درمان هلیکوباکتر

ب) پنتوپرازول طولانی مدت

ج) درمان هلیکوباکتر و پنتوپرازول طولانی مدت

د) نیاز به اقدامی نیست

الف | ب | ج | د

**مثال:** آقای ۲۵ ساله بدون مشکلات گوارشی به علت سابقه **سرطان معده در پدر** خود مراجعه کرده است. در معاینه بالینی نکته خاصی ندارد. اقدام بعدی شما کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) آندوسکوپی فوقانی　　ب) تست درمانی با امپرازول

ج) هیچ اقدامی نیاز ندارد　　د) ارزیابی از نظر هلیکوباکتر

الف | ب | ج | د

## درمان صدمات ناشی از مصرف NSAIDs در معده و دئودنوم

**دئودنوم:** مداخله طبی در صدمات مخاطی ناشی از مصرف NSAIDs با دو هدف صورت می‌گیرد (جدول ۵-۵).

**۱ـ درمان زخم فعال:** در این موارد، اولین قدم **قطع مصرف NSAIDs** و سپس درمان با **آنتاگونیست‌های گیرنده H2 یا مهارکننده‌های پمپ پروتون** می‌باشد. چنانچه بیمار به علت بیماری شدید زمینه‌ای قادر به قطع مصرف NSAIDs نباشد، مصرف آن ادامه می‌یابد و درمان با **مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI)** صورت می‌گیرد.

**نکته:** مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) تنها داروهایی می‌باشند که زخم معده یا دئودنوم را **صرف نظر از قطع یا ادامه مصرف NSAIDs** بهبود می‌بخشند.

**۲ـ پیشگیری از ایجاد زخم:** شیوه‌های پیشگیری اولیه از ایجاد زخم در بیمارانی که NSAID مصرف می‌کنند عبارتند از: **۱ـ قطع داروی مسبب، ۲ـ استفاده از کمترین دوز ممکن، ۳ـ استفاده از NSAIDهایی که خطر کمتری دارند، ۴ـ استفاده از فرآورده‌های موضعی NSAID و یا ۵ـ استفاده همزمان درمان دارویی به همراه NSAID.**

**نکته‌ای بسیار مهم:** NSAIDهای غیرانتخابی که عوارض گوارشی **کمتری** دارند، عبارتند از: **۱ـ دیکلوفناک، ۲ـ Aceclofenac، ۳ـ ایبوبروفن.** اگرچه در دوزهای بالا اثرات مفید آنها مشاهده نمی‌گردد.

جلوگیری از ایجاد زخم توسط NSAIDs با مصرف **میزوپروستول** ($200\mu g$ qid) یا **یک مهارکننده پمپ پروتون (PPI)** امکان‌پذیر است. از **بلوک‌کننده‌های $H_2$ مثل فاموتیدین ۴۰mg دو بار در روز** می‌توان در پیشگیری از زخم‌هایی که در **آندوسکوپی** کشف می‌شوند؛ استفاده نمود؛ البته داروهای **PPI** بهتر هستند. همچنین، استفاده از NSAIDs اختصاصی برای COX-2، ممکن است در کاهش آسیب به مخاط معده مؤثر باشد. از مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 می‌توان به Rofecoxib و Celecoxib اشاره نمود.

**نکته: Rofecoxib و Celecoxib** نسبت به NSAIDs رایج برای مهار COX-2، ۱۰۰ برابر اختصاصی‌تر می‌باشند.

**نکته:** اثر مفید Celecoxib (از مهارکننده‌های COX-2) در پیشگیری

**جدول ۵-۵. توصیه‌های لازم برای درمان صدمات مخاطی ناشی از مصرف NSAIDs**

| وضعیت بالینی | توصیه‌ها |
| --- | --- |
| **زخم فعال** | |
| ● قطع مصرف NSAIDs | آنتاگونیست گیرنده $H_2$ یا PPI |
| ● ادامه مصرف NSAIDs | PPI |
| **درمان پیشگیری‌کننده** | میزوپروستول |
| | PPI |
| | مهارکننده انتخابی COX-2 |
| **عفونت با H. Pylori** | اگر زخم فعال یا سابقه بیماری زخم پپتیک وجود داشته باشد، ریشه‌کنی H. Pylori باید صورت گیرد (۱۰۰٪ امتحانی). |

از عوارض معدی ـ روده‌ای، در صورت مصرف همزمان با **دوز پائین آسپیرین** از بین می‌رود، لذا، درمان محافظتی از معده برای بیمارانی که مهارکننده‌های COX-2 و آسپیرین را (جهت پروفیلاکسی) مصرف می‌کنند، ضرورت دارد.

**روش جدید پیشگیری از زخم پپتیک در کسانی که NSAID مصرف می‌کنند:** براساس مطالعات جدید مشخص گردید که **مهارکننده‌های COX-2** موجب افزایش **حوادث قلبی ـ عروقی** می‌شوند به همین دلیل اکثر این داروها از بازار جمع‌آوری شدند و Approach جدیدی برای پیشگیری از زخم مورد توجه قرار گرفت که به قرار زیر است:

۱ـ کسانی که در معرض خطر بیماری‌های قلبی ـ عروقی نمی‌باشند، آسپرین مصرف نمی‌کنند و ریسک عوارض GI در آنها وجود ندارد، می‌توانند بدون محافظت معده از **NSAIDهای غیرانتخابی** استفاده نمایند.

۲ـ کسانی که ریسک فاکتور قلبی ـ عروقی ندارند لیکن احتمال عوارض گوارشی ناشی از NSAID در آنها زیاد است **(خونریزی گوارشی قبلی یا چند ریسک فاکتور گوارشی)**، استفاده محتاطانه از **یک مهارکننده‌های انتخابی COX-2 یا یک NSAID غیرانتخابی به همراه میزوپروستول یا با High-dose یک PPI**

۳ـ کسانی که **ریسک متوسط COX-2 بدون ریسک فاکتور قلبی دارند را می‌توان با مهارکننده‌های انتخابی COX-2 به تنهایی یا با NSAID غیرانتخابی همراه با میزوپروستول یا یک PPI** درمان نمود.

۴ـ بیمارانی که ریسک فاکتور قلبی ـ عروقی داشته و نیاز به آسپرین Low dose دارند ولی احتمال اندکی برای عوارض ناشی از NSAID در آنها وجود دارد، باید از یک داروی **غیر NSAID** و یا یک **NSAID معمولی به همراه محافظت از معده** استفاده نمایند.

۵ـ افرادی که دارای ریسک فاکتور قلبی ـ عروقی و گوارشی هستند و آسپرین نیز مصرف می‌کنند یا باید از داروهای **غیر NSAID** استفاده کنند یا به همراه NSAID **درمان‌های محافظتی از معده** دریافت نمایند.

**نکته:** استفاده همزمان **وارفارین** با یک مهارکننده COX-2 به همان میزان مصرف یک NSAID غیرانتخابی موجب **خونریزی گوارشی** می‌شود.

**یادآوری:** به دلیل ایجاد **عوارض قلبی ـ عروقی** توسط داروهای مهارکننده COX-2، این داروها تقریباً از بازار جمع‌آوری شده‌اند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** **تمام بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با NSAID هستند باید از نظر عفونت H.Pylori مورد آزمایش قرار گیرند. اگر آزمایش H.Pylori مثبت بود باید درمان انجام شوند.**

**نکته:** اندیکاسیون ریشه‌کنی H.Pylori در بیماری که NSAIDs

**جدول ۶-۵. راهنمای درمان با NSAID**

| | ریسک گوارشی NSAID وجود ندارد / کم است | ریسک گوارشی NSAID وجود دارد |
|---|---|---|
| ▣ بدون ریسک قلبی ـ عروقی (عدم استفاده از آسپیرین) | NSAID معمولی (Traditional) | Coxib یا NSAID معمولی+PPI یا میزوپروستول. درمان با غیر NSAID را در نظر بگیرید |
| ▣ وجود ریسک قلبی ـ عروقی (استفاده از آسپیرین) | NSAID معمولی PPI+ یا میزوپروستول، اگر ریسک گوارشی درمان محافظتی معده را طلب می‌کند، درمان غیر NSAID را در نظر بگیرید | در صورت تجویز NSAID معمولی باید یک داروی محافظ معده تجویز شود. درمان با داروهای غیر NSAID را در نظر بگیرید |

مصرف می‌کند عبارت است از: **وجود زخم فعال یا وجود سابقه بیماری زخم پپتیک (۱۰۰٪ امتحانی).**

**مثال:** خانم ۶۵ ساله‌ای که مبتلا به آرتریت روماتوئید می‌باشد و به صورت مزمن NSAID مصرف می‌کند به علت سوءهاضمه مورد آندوسکوپی قرار گرفته است. در آندوسکوپی وجود یک زخم ۱×۱ سانتی‌متری در اثنی‌عشر و همچنین عفونت مزمن بافت معده با H.pylori نشان داده شده است. در صورتی که بیمار مجبور به ادامه مصرف Diclofenac باشد. کدام یک از روش‌های درمانی زیر را برای وی انتخاب می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ مرداد ۹۰)*

الف) درمان با دوز بالای امپرازول (۲۰mg دو بار در روز)

ب) ریشه‌کنی H.pylori

ج) درمان با Misoprostol

د) ریشه‌کنی H.pylori و سپس ادامه درمان با Omeprazole

الف ب ج

**مثال:** بیمار آقای ۶۲ ساله‌ای با سابقه ایسکمی قلبی و بستری در CCU که تحت درمان با دوز پایین ASA می‌باشند و به دلیل بیماری پوستی دوز پایین پردنیزولون نیز مصرف می‌کنند. هم‌اکنون به دلیل DJD شدید کاندید مصرف آنالژزیک طولانی‌مدت می‌باشند. جهت پرهیز از عوارض گوارشی تمامی روش‌های زیر کاربرد دارند بجز: *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۱)*

الف) مصرف استامینوفن به جای NSAID سنتی

ب) ریشه‌کنی H.pylori در صورت وجود آن

ج) مصرف PPI طولانی‌مدت

د) قطع مصرف ASA و جایگزینی Clopidogrel به جای آن

الف ب ج

**مثال:** آقای ۵۲ ساله با سابقه آرتریت روماتوئید، در آندوسکوپی زخم عمیق اثنی‌عشر دارد. تست اوره آز سریع، منفی است. بدلیل شدت علائم مفصلی مجبور به ادامه مصرف ایندومتاسین می‌باشد. درمان مناسب برای وی کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۳ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) میزوپروسترول      ب) رانیتیدین

ج) امپرازول      د) سوکرالفات

الف ب د

**مثال:** بیمار ۵۵ ساله‌ای به دلیل درد کمر کاندید دریافت مسکن است. سابقه بیماری قلبی یا گوارشی را نداشته و داروی خاصی هم مصرف نمی‌کند. درمان پیشنهادی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ تیر ۹۴)*

الف) دیکلوفناک همراه با میزوپروستول      ب) سلکوکسیب

ج) دیکلوفناک همراه با امپرازول      د) دیکلوفناک به تنهایی

الف ب ج

**مثال:** مرد ۵۰ ساله که به دلیل بیماری قلبی تحت درمان با داروهای قلبی و آسپرین است، به دلیل مشکلات مفصلی نیاز به مصرف NSAIDs دارد. نامبرده سابقه خونریزی گوارشی یا زخم‌های پپتیک را ندارد. برای کاهش احتمال خونریزی، کدام یک از موارد زیر را توصیه می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۹۴)*

الف) شیاف NSAIDs      ب) NSAIDs همراه با PPI

ج) افزایش دوز ASA      د) NSAIDs همراه با H2 بلوکر

الف ج د

▣ **خلاصه نحوه برخورد و درمان:** هنگامی که وجود زخم دئودنوم یا معده به اثبات رسید، مهمترین مسأله تعیین این نکته است که آیا علت زخم H.Pylori می‌باشد یا مصرف NSAIDs. در صورت وجود H.Pylori، بدون توجه به مصرف یا عدم مصرف NSAIDs، درمان سه‌دارویی به مدت ۱۴ روز توصیه می‌شود و به دنبال آن به مدت ۶-۴ هفته درمان ضداسید (آنتاگونیست رسپتور H2 یا PPI) صورت می‌گیرد.

**انتخاب بیماران برای بررسی ریشه‌کنی H.Pylori:** ارگانیسم باید حداقل ۴ هفته پس از تکمیل دوره درمان با آنتی‌بیوتیک، ریشه‌کن شده باشد.

**نکته:** آزمون‌های انتخابی برای اثبات ریشه‌کنی H.Pylori، **تست آنتی‌ژن مدفوع یا تست تنفسی اوره (UBT) است (۱۰۰٪ امتحانی). هنگام انجام تست آنتی‌ژن مدفوع یا تست اوره تنفسی (UBT) باید قبلاً درمان با داروهای ضد ترشحی اسید قطع گردیده باشد.**

**نکته:** آزمایشات **سرولوژیک** به علت کاهش کند تیتر آنتی‌بادی و محوشدن کامل آن، برای اثبات ریشه‌کنی H.Pylori مفید نمی‌باشند **(۱۰۰٪ امتحانی).**

**مثال:** آقای ۴۳ ساله به دلیل خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی بستری شده است. در آندوسکوپی زخم اثنی‌عشر ۱۵ میلی‌متری Clean-based در بولب دیده شده و تست اوره‌آز مثبت است. بیمار تحت درمان دو هفته‌ای با آموکسی‌سیلین، کلاریترومایسین و امپرازول قرار می‌گیرد. سه ماه بعد برای پیگیری مراجعه می‌نماید. بدون علامت است. تست سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری که روز قبل انجام شده مثبت است. کدام یک از اقدامات زیر برای وی مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ فروردین ۹۱)*

الف) انجام تست تنفسی اوره

ب) تکرار آندوسکوپی و نمونه‌برداری

ج) تکرار درمان دو هفته‌ای هلیکوباکتر با همان رژیم غذایی

د) درمان چهار دارویی هلیکوباکتر برای دو هفته

[redacted] ب ج د

**مثال:** خانم ۳۵ ساله‌ای در هفته ۲۸ حاملگی به علت خونریزی حاد ناشی از بولب اثنی‌عشر و تست اوره‌آز مثبت تحت درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری به مدت دو هفته و سپس PPI به مدت ۴ هفته قرار گرفته است. دو هفته پس از قطع PPI کدام روش جهت پیگیری ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری مناسب است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر ۹۱)*

الف) آندوسکوپی معده و تست اوره‌آز سریع

ب) تست تنفسی اوره با کربن ۱۴

ج) آزمایش مدفوع از نظر آنتی‌ژن هلیکوباکتر پیلوری

د) آزمایش سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری

**توضیح:** بهترین روش برای اثبات ریشه‌کنی عفونت H.pylori، تست تنفسی اوره (UBT) است، ولیکن چون بیمار مطرح شده در سؤال حامله است و لذا نباید با کربن رادیواکتیو تماس پیدا کند، بنابراین آزمایش آنتی‌ژن مدفوع برای وی انجام می‌گردد.

الف ب [redacted] د

**تفاوت‌های برخورد با زخم معده در مقایسه با زخم دئودنوم:** نحوه برخورد با زخم معده نسبت به زخم دئودنوم متفاوت است زیرا زخم‌های معده به ویژه در نواحی فوندوس و تنه می‌توانند بدخیم باشند. بنابراین، در زخم‌های معده در ابتدا باید بیوپسی‌های متعدد گرفته شود.

**نکته:** حتی اگر جواب بیوپسی‌ها از نظر بدخیمی منفی باشد، باید آندوسکوپی مجدد ۱۲-۸ هفته بعد برای اثبات بهبود زخم صورت گیرد.

**نکته:** اگر در آندوسکوپی مجدد هنوز زخم باقی باشد، بیوپسی مجدد اندیکاسیون دارد.

**توجه:** در مبتلایان به زخم دئودنوم، اگر با وجود درمان دارویی کماکان علائم وجود داشته باشند یا به عارضه‌ای مشکوک باشیم، تکرار آندوسکوپی اندیکاسیون دارد.

**مثال:** بیمار آقایی است ۵۳ ساله با درد اپی‌گاستر شبانه بدون سابقه مصرف NSAIDS تحت آندوسکوپی قرار گرفت که زخم اثنی‌عشر دیواره قدامی با بستر تمیز ۲×۲ سانتی‌متر مشاهده شد و بیوپسی آنتر از نظر تست اوره‌آز و هیستولوژی برای هلیکوباکتر منفی بود. بعد از دو ماه درمان روزانه امپرازول ۴۰ میلی‌گرم، به علت ادامه درد اپی‌گاستر تحت آندوسکوپی مجدد قرار گرفت که بهبودی در زخم دیده نشد. اقدام مناسب بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ مرداد ۹۰)*

الف) درمان ضد هلیکوباکتر

ب) افزایش دوز امپرازول به ۸۰ میلی‌گرم روزانه

ج) بیوپسی از زخم اثنی‌عشر

د) جراحی

الف ب [redacted] د

**مثال:** آقای ۳۶ ساله، سه ماه قبل به دلیل دیس‌پپسی آندوسکوپی شده که یک زخم کوچک در تنه معده داشته و تست اوره‌آز مثبت بوده است. علائم بیمار با درمان دو هفته‌ای هلیکوباکتر و چهار هفته امپرازول برطرف شده، ولی از یک هفته قبل عود نموده است. سیگار نمی‌کشد و NSAID مصرف نکرده است. تست تنفس اوره منفی است و گاسترین ناشتای سرم ۹۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر (نرمال کمتر از ۱۰۰) دارد. در پیگیری این بیمار کدام یک از اقدامات زیر مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ فروردین ۹۱)*

الف) تجویز دوز بالای امپرازول برای دو ماه

ب) آندوسونوگرافی

ج) آندوسکوپی فوقانی

د) تجویز دوز بالای امپرازول و فاموتیدین برای دو ماه

الف ب [redacted] د

**زخم‌های مقاوم به درمان:** زخم معده‌ای که بعد از ۱۲ هفته و زخم دئودنومی که بعد از ۸ هفته درمان بهبود نیابد، **مقاوم (Refractory)** تلقی می‌گردد. اقداماتی که در این موارد باید به ترتیب صورت گیرند عبارتند از:

**الف)** Rule out عدم مصرف صحیح داروها توسط بیمار و وجود عفونت پایدار با H.Pylori.

**ب)** Rule out مصرف مخفی، سهوی و یا آشکار NSAIDs، توصیه به اجتناب از مصرف سیگار و در مورد زخم‌های معده Rule out دقیق بدخیمی.

**ج)** در نظر گرفتن وضعیت‌های افزایش ترشح اسید معده و Rule out آنها با آنالیز اسید معده. **سندرم زولینگر الیسون باید با تست گاسترین ناشتا یا آزمون تحریکی سکرتین** Role out شود.

حدود ۹۰٪ از موارد مقاوم زخم معده یا دئودنوم بعد از ۸ هفته درمان با **دوزهای بالای مهارکننده پمپ پروتون (امپرازول ۴۰mg در روز یا لانزوپرازول ۶۰-۳۰mg در روز)** بهبود می‌یابند. **جراحی** در موارد مقاوم به درمان هنگامی توصیه می‌شود که علل خیلی نادر به وسیله بیوپسی از معده و دئودنوم Rule out شوند. این علل عبارتند از: **ایسکمی، بیماری کرون، آمیلوئیدوز، سارکوئیدوز، لنفوم، گاستروانتریت ائوزینوفیلی و عفونت با CMV، TB یا سیفلیس.**

**درمان بیماران مبتلا به دیس‌پپسی:** نحوه برخورد با مبتلایان به دیس‌پپسی با شروع اخیر در الگوریتم ۸-۵ نشان داده شده است.

**مثال:** آقایی ۲۵ ساله با ملنا و زخم اثنی‌عشر در آندوسکوپی مراجعه کرده است تست اوره‌آز سریع مثبت است. بعد از درمان ریشه‌کنی H.pylori و زخم اثنی‌عشر، کدام تست را برای اثبات ریشه‌کنی، مناسب می‌دانید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ قطب ۳ کشوری ـ [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) آندوسکوپی و انجام تست اوره‌آز مجدد

ب) تست اوره‌آز تنفسی

ج) آندوسکوپی و بررسی هیستولوژی

د) تست سرولوژی H.pylori

الف [redacted] ج د

**مثال:** آقای ۳۶ ساله با ملنا به اورژانس مراجعه کرده است. در طی هفته گذشته درد اپی‌گاستر داشته و امپرازول مصرف کرده است. علائم حیاتی وی نرمال است. آندوسکوپی فوقانی بیانگر زخم دئودنوم با قاعده تمیز بوده است. تست اوره‌آز سریع (RUT) منفی است. بهترین اقدام بعدی کدام است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ تیر ۹۳)*

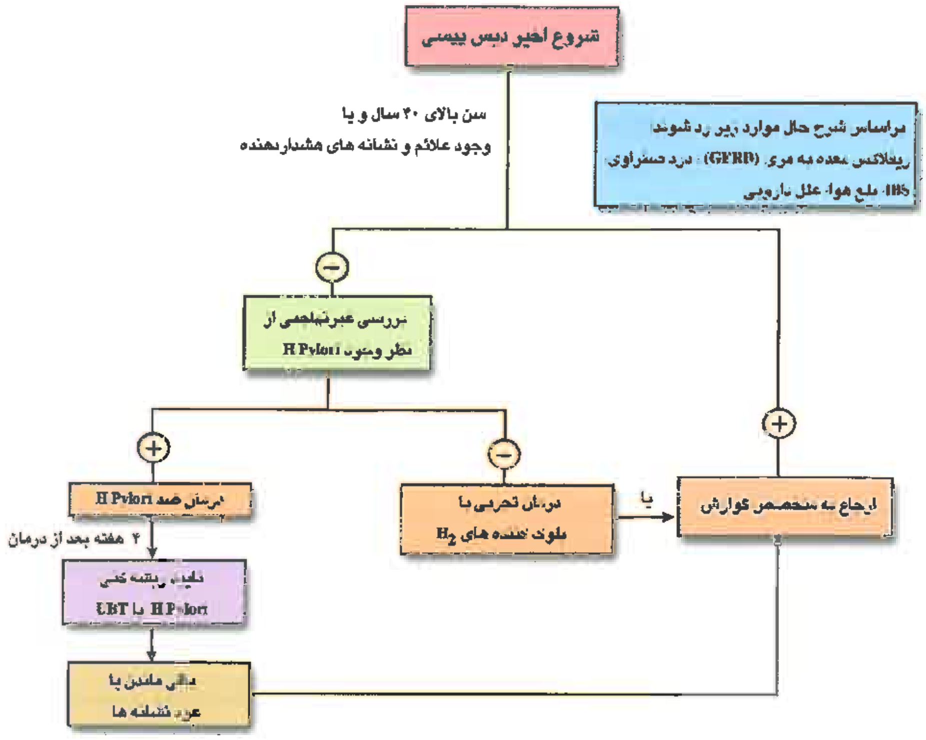
الف) ادامه PPI بدون بررسی بیشتر

ب) UBT

ج) سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری

د) تکرار آندوسکوپی ۲-۳ ماه بعد و بررسی مجدد RUT

الف ب [redacted] د




UBT: تست تنفسی اوره، Aerophagia: بلع هوا، IBS: سندرم روده تحریک‌پذیر

**شکل ۸-۵.** نحوه برخورد با دیس پپسی (سوءهاضمه)

**مثال:** خانـم ۴۶ سـاله‌ای به علت سـوء هاضمه مراجعه کرده اسـت. در آندوسـکوپی انجام شـده اولسـر دئودنوم و هلیکوباکترپیلـوری مثبت گزارش شده اسـت. پس از درمان عفونت هلیکوباکتر پیلوری کدام تست **جهت اثبات ریشه‌کنی عفونت** مفید نمی‌باشد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۳- قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) تست تنفسی اوره یا UBT
ب) سرولوژی هلیکوباکتر
ج) آندوسکوپی و بیوپسی از زخم و هیستولوژی
د) بررسی آنتی ژن مدفوع

الف | ب | ج | د

**مثال:** آقـای ۲۹ سـاله بـه دلیـل درد شـکم و دیس پپسـی ۴ مـاه قبل آندوسکوپی شده اسـت. در آندوسکوپی، زخم ۱۵ میلیمتری در ناحیه **فوندوس معده** دیده شـده اسـت. بدنبال درمان دارویی ضد هلیکوباکتر پیلوری علائم بیمار بهبود یافته اسـت. در حال حاضر مشکل خاصی ندارد و سابقه خانوادگی سرطان‌های گوارشی را نیز مطرح نمی‌نماید. اقدام مناسب بعدی کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵- قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) آندوسکوپی مجدد و بیوپسی مجدد  ب) گرافی بلع باریم
ج) ادامه امپرازول تا یکسال  د) اطمینان بخشی و پیگیری بیمار

الف | ب | ج | د

**مثال:** بیمار **آقای ۳۸ ساله** با درد اپی‌گاستر به شما مراجعه می‌نماید. آنمی، دیسفاژی، ایکتر، کاهش وزن و استفراغ ندارد. اولین اقدام مناسب کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴- قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) آندوسکوپی تشخیصی  ب) درمان با شربت آنتی اسید
ج) تست تنفسی هلیکوباکتر پیلوری  د) درمان با رانیتیدین

الف | ب | ج | د

**مثال:** **آقای ۴۷ ساله‌ای** با نفخ و درد ناحیه اپی‌گاستر به دنبال صرف غذا به شما مراجعه می‌کند. آزمایشـات و معاینات وی نرمال است و هیچکدام از علائم خطر (Red flags) را ندارد. سـابقه فامیلی کانسر معده منفی است. کدام اقدام تشخیصی درمانی مناسب‌تر است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵- قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر  ب) انجام آندوسکوپی فوقانی
ج) درمان با فاموتیدین خوراکی  د) درمان با پنتوپرازول خوراکی

الف | ب | ج | د

## درمان جراحی

جراحـی در زخـم پپتیک بـه دو صـورت **الکتیـو** (در مـوارد مقاومت به درمان طبی) یا **اورژانسـی** (در موارد عارضه‌دارشـدن بیماری) صورت می‌گیرد. روش‌های دارویی و آندوسـکوپی برای درمان زخم پپتیک، سبب کاهش قابل

ملاحظه تعداد جراحی‌های موردنیاز برای این بیماری گردیده است؛ به طوری که هم‌اکنون جراحی ۹۰٪ کاهش یافته است.

**نکته:** شایع‌ترین اندیکاسیون جراحی در زخم پپتیک **عارضه‌دارشدن** آن است.

**نکته:** عوارضی که ممکن است نیاز به جراحی داشته باشند، عبارتند از: **خونریزی، پرفوراسیون و انسداد راه خروجی معده.**

**خونریزی:** شایع‌ترین عارضه زخم پپتیک، **خونریزی** است که در ۲۵-۱۵٪ موارد اتفاق می‌افتد. خونریزی در هر سنی رخ می‌دهد اما شایع‌ترین سن بروز آن در دهه **ششم و بعد از آن (سالمندان)** می‌باشد. در بیشتر موارد **خونریزی خودبه‌خود** قطع می‌شود اما در بعضی موارد نیازمند به انجام **آندوسکوپی** است. **با تجویز PPIs تزریقی یا خوراکی، احتمال خونریزی مجدد از زخم کاهش می‌یابد.**

**نکته:** جراحی در کسانی صورت می‌گیرد که به درمان با آندوسکوپ **پاسخ نمی‌دهند (تقریباً ۵٪ از بیمارانی که به تزریق خون احتیاج دارند).**

**پرفوراسیون:** پرفوراسیون در ۳-۲٪ مبتلایان به زخم دئودنوم اتفاق می‌افتد و در ۱۰٪موارد همراه با خونریزی است. **خونریزی** موجب افزایش **مورتالیتی** می‌شود. زخم ناحیه **خلفی دئودنوم** می‌تواند به **پانکراس، کولون، کبد و مجاری صفراوی** نفوذ کند.

**نکته:** ۱۰٪ بیماران بدون داشتن هیچ‌گونه علائم قبلی مربوط به زخم دچار **پرفوراسیون** می‌شوند.

**انسداد راه خروجی معده:** این عارضه در ۳-۲٪ بیماران رخ می‌دهد. **سیری زودرس، تهوع، استفراغ غذای هضم نشده و کاهش وزن** از علائم اصلی انسداد راه خروجی معده می‌باشند. درمان در مرحله اول **حمایتی** و شامل **ساکشن نازوگاستریک (کارگذاری NG-Tube)، تغذیه و هیدراتاسیون داخل وریدی و تجویز داروهای ضدترشح اسید به مدت ۱۰-۷ روز** می‌باشد. در صورت شکست این تمهیدات **دیلاتاسیون با بالون از طریق آندوسکوپ** انجام می‌گیرد. اگر تمام روش‌های ذکرشده با عدم موفقیت روبرو شود، **جراحی** اندیکاسیون پیدا می‌کند.

## عوارض جراحی

هر چه جراحی **تهاجمی‌تر و وسیع‌تر** باشد، میزان عود زخم **کمتر** و در عوض **میزان بروز عوارض بیشتر** خواهد بود. به جزء عوارض مهم **که در زیر توضیح** داده شده‌اند، سایر عوارض جراحی عبارتند از: **خونریزی، عفونت، ترومبوآمبولی، گاستروپارزی، نشت از محل استامپ دئودنوم و انسداد قوس وابران.**

**نکته:** کمترین میزان مرگ و میر مربوط به **واگوتومی فوق انتخابی**[1] **است.**

**عود زخم:** خطر عود زخم مستقیماً به روش جراحی انجام شده مربوط می‌باشد. علل عود زخم عبارتند از: **۱ـ واگوتومی ناقص، ۲ـ باقی ماندن آنتر، ۳ـ عفونت پایدار با H.pylori، ۴ـ سندرم زولینگر ـ الیسون (باید قبل از جراحی حتماً این سندرم Rule out شود). ۵ـ مصرف NSAID.**

**نکته:** زخم‌هایی که بعد از رزکسیون پارشیال معده عود می‌کنند، **بیشتر** در محل آناستوموز (زخم‌های دهانه‌ای یا مارژینال) قرار دارند.

**نکته: درد اپی‌گاستر** شایع‌ترین نشانه عود می‌باشد (۹۰٪ موارد) که معمولاً از درد قبل از عمل **شدیدتر و طولانی‌تر** است.

در هنگام عود زخم ابتدا باید عفونت با H.Pylori و مصرف NSAIDs، Rule out شود (با توجه به اینکه سندرم زولینگر ـ الیسون قبل از جراحی Rule out شده است) و سپس برای بررسی واگوتومی ناقص یا باقی‌ماندن آنتروم اقدامات زیر به عمل آید:

**۱ـ سنجش گاسترین پلاسما در حالت ناشتا:** افزایش گاسترین پلاسما در حالت ناشتا دلالت بر **سندرم زولینگر الیسون یا باقی‌ماندن آنتروم** دارد. افتراق این دو حالت از طریق آنالیز ترشحی اسید همراه با آزمون تحریکی سکرتین انجام می‌گیرد.

**۲ـ آنالیز ترشحی اسید توأم با تغذیه کاذب:** در این تست چنانچه با دیدن، بوئیدن و جویدن غذا (بدون بلعیدن) ترشح اسید معده افزایش یابد (مرحله سفالیک)، **واگوتومی** به طور **ناقص** انجام شده است.

زخم‌های تشکیل شده بعد از جراحی در ۹۰ـ۷۰٪ موارد با تجویز **H2ـ بلوکرها** بهبود می‌یابند. تأثیر **داروهای PPI** در این مورد بررسی نگردیده است، لیکن به نظر می‌رسد که میزان تاثیر آنها از H2ـ بلوکرها بیشتر باشد. در بیمارانی که به درمان تهاجمی دارویی پاسخ ندهند، جراحی **(واگوتومی کامل، گاسترکتومی نسبی)** باید تکرار شود.

**سندرم‌های قوس آوران:** در بیمارانی که تحت عمل **رزکسیون ناقص (پارشیل) معده همراه با آناستوموز بیلروت II** قرار می‌گیرند، دو نوع از این نوع سندرم ممکن است رخ دهد.

- **نوع اول**، شایع‌تر بوده و در اثر **رشد مفرط باکتری‌ها** در **قوس آوران** به وجود می‌آید. بیماران بعد از خوردن غذا دچار **درد شکم، نفخ و اسهال** می‌شوند. **سوءجذب چربی و ویتامین B12** در این نوع رخ می‌دهد. موارد مقاوم به درمان **آنتی‌بیوتیکی** احتیاج به اصلاح از طریق **جراحی** دارند.
- **نوع دوم**، نادرتر بوده و در اثر درناژ ناکامل ترشحات صفرا و پانکراس از قوس آوران نیمه مسدود ایجاد می‌شود. بیمار ۶۰ ـ ۲۰ دقیقه پس از صرف غذا دچار **درد شدید شکم و نفخ** می‌شود که با **استفراغ حاوی مواد صفراوی** بهبود می‌یابد. **بعد از استفراغ، درد و نفخ شکم برطرف می‌گردد.** موارد مقاوم به **رژیم‌های غذایی** نیاز به اصلاح از طریق جراحی **(تبدیل جراحی بیلروت II به گاستروژژنوستومی Roux-en-Y)** دارند.

**مثال:** آقای جوانی به علت خونریزی مقاوم از اولسر پپتیک تحت **عمل جراحی واگوتومی و بیلروت II** قرار گرفته است. مدتی بعد با **درد شکم به دنبال غذا خوردن، نفخ و اسهال** مراجعه می‌کند. کدام یک از موارد زیر را جهت بهبود علائم به بیمار توصیه می‌نمائید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ تیر۸۹)*

الف) اصلاح شیوه غذا خوردن
ب) تجویز آنتی‌بیوتیک
ج) تجویز کلستیرامین
د) جراحی مجدد

الف ب ج د

**سندرم دامپینگ (۱۰۰٪ امتحانی):** این سندرم شامل گروهی از علائم **وازوموتور و گوارشی و دارای دو مرحله زودرس و دیررس** می‌باشد. سندرم دامپینگ متعاقب **عمل واگوتومی و درناژ (به ویژه بیلروت)** ایجاد می‌شود.

**الف) مرحله زودرس:** عوامل بوجود آورنده این مرحله شامل **تخلیه سریع مواد هیپراسمولار به روده کوچک و اتساع متعاقب آن و همچنین آزادشدن بعضی از هورمون‌های وازواکتیو گوارشی (VIP، موتیلین و نوروتنسین)** می‌باشد. در این مرحله بیمار **۳۰-۱۵ دقیقه پس از خوردن غذا** دچار **کرامپ‌های شکمی، تهوع، استفراغ، اسهال، آروغ زدن، تاکی‌کاردی، تپش قلب، عرق‌ریزش، سیاه رفتن چشم و ندرتاً سنکوپ** می‌شود.

**ب) مرحله دیررس:** این مرحله به علت **آزادشدن انسولین** در اثر ورود غذا

1- Highly selective vagotomy

به روده و **هیپوگلیسمی** متعاقب آن ایجاد می‌گردد. بیمار **۳-۱/۵ ساعت پس از خوردن غذا** دچار علائم وازوموتور از قبیل **سیاه رفتن چشم، تعریق، تپش قلب، تاکی‌کاردی و سنکوپ** می‌شود.

کاراکتریستیک‌ترین حالت سندرم دامپینگ، پس از مصرف غذاهای **غنی از کربوهیدرات‌های ساده (به خصوص سوکروز) و با اسمولاریته بالا** ایجاد می‌شود. **البته مصرف مایعات به مقدار زیاد نیز می‌تواند در ایجاد این سندرم دخیل باشد.**

**درمان:** اساس درمان سندرم دامپینگ **تغییر و اصلاح در رژیم غذایی** است. درمان سندرم دامپینگ شامل **مصرف وعده‌های غذایی متعدد (۶ بار در روز)، کم‌حجم و عاری از قندهای ساده و عدم مصرف مایعات در هنگام خوردن غذا** است. از **داروهای ضداسهال و آنتی‌کولینرژیک** هم می‌توان در درمان استفاده کرد.

**نکته:** علائم و نشانه‌های سندرم دامپینگ اغلب در **طول زمان بهبود** می‌یابد.

**نکته:** **Guar و پکتین** (با افزایش چسبندگی محتویات درون لومن) ممکن است در برخی مبتلایان به **سندرم دامپینگ** مفید باشد.

**نکته:** **آکاربوز** (مهارکننده $\alpha$ـ گلوکوزیداز) با ایجاد تأخیر در هضم کربوهیدرات‌های خورده شده، در درمان **مراحل دیررس دامپینگ**، مؤثر بوده است.

**نکته:** در موارد مقاوم به تغییر رژیم غذایی **اکترئوتاید (آنالوگ سوماتوستاتین)** تجویز می‌گردد. یک فرآورده **طولانی اثر** اکترئوتاید به بازار آمده است که می‌توان آنرا هر **۲۸ روز** مصرف کرد. این ترکیب نسبت به اکترئوتاید کوتاه‌اثر اثر بهتری در **افزایش وزن و کیفیت زندگی** دارد و میزان بهبود علائم با آن نیز مشابه اکترئوتاید کوتاه‌اثر است.

**مثال** **بیمار مرد ۴۰ ساله به علت تعریق، تپش قلب، تاکی‌کاردی که معمولاً ۲ ساعت پس از مصرف غذا مراجعه نموده است؛ کاهش وزن مختصر دارد و از اسهال شاکی نیست. سابقه جراحی معده بیلروت II به علت زخم معده در یک سال قبل را ذکر می‌کند. معاینات بالینی طبیعی می‌باشد. کدام یک از موارد زیر را توصیه می‌کنید؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ مرداد ۹۰)*

الف) نوشیدن مایعات زیاد همراه با غذا

ب) جراحی مجدد

ج) مصرف بتابلوکر

د) کاهش حجم غذا همراه با افزایش تعداد دفعات

الف ب ج [redacted]

**مثال** **خانم ۵۵ ساله به دلیل اولسر دئودنوم پرفوره تحت عمل جراحی گاسترکتومی همراه با بیلروت II قرار می‌گیرد. نامبرده نیم ساعت پس از مصرف غذا دچار کرامپ شکمی و اسهال می‌گردد. همراه با علائم فوق تپش قلب و تاکیکاردی و سبکی سر نیز مشاهده می‌گردد. بعد از گذشت ۲ تا ۳ ساعت نامبرده دچار هیپوگلسیمی می‌گردد. کدام یک از اقدامات درمانی زیر را توصیه می‌کنید؟** *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) عمل جراحی مجدد و تغییر مسیر بیلروت

ب) مصرف مایعات هیپرتونیک و قند ساده

ج) مصرف مایعات همراه با غذا

د) مصرف ترکیبات ضد اسهال

الف ب ج [redacted]

**مثال** **خانم ۵۰ ساله‌ای که به علت انسداد خروجی معده ناشی از زخم پپتیک مزمن تحت عمل جراحی بیلروت II قرار گرفته است. به دلیل درد شکمی، اسهال، تعریق و طپش قلب ۳۰ دقیقه بعد از غذا خوردن مراجعه می‌کند. همه اقدامات زیر برای بیمار کمک کننده است بجز:** *(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) وعده‌های غذایی با حجم کم و دفعات زیاد

ب) مصرف بیشتر کربوهیدرات‌های ساده

ج) مصرف کمتر مایعات همراه با غذا

د) مصرف ترکیبات ضد اسهال

الف [redacted] ج د

**اسهال بعد از واگوتومی:** اختلالات حرکتی ناشی از **قطع رشته‌های واگ** می‌تواند سبب بروز **اسهال متناوب، ۲-۱ ساعت پس از صرف غذا** شود. گاهی اسهال، **شدید و غیرقابل تحمل** است. این عارضه در ۱۰٪ بیمارانی که **واگوتومی (به ویژه واگوتومی ترانکال)** شده‌اند، رخ می‌دهد. درمان‌های رایج عبارتند از: مصرف **دیفنوکسیلات یا لوپرامید**، تجویز **کلستیرامین** (در موارد شدید) و **جراحی** (معکوس کردن قطعه ۱۰ سانتی‌متری از ژژنوم).

**نکته:** شایع‌ترین علت ایجاد این حالت **واگوتومی تنه‌ای (ترانکال)** است.

**گاستروپاتی ناشی از ریفلاکس صفرا:** گاستروپاتی یا گاستریت ناشی از ریفلاکس صفرا با التهاب **خفیف** مخاط معده همراه با آسیب سلول‌های اپی‌تلیال مشخص می‌شود و خود را به صورت **درد شکم، سیری زودرس، تهوع و استفراغ** نشان می‌دهد. **قرمزی (اریتم) مخاط باقیمانده معده** تنها یافته آن می‌باشد. در موارد شدید و مقاوم به درمان، **اسکن هسته‌ای با $^{99m}$TC-HIDA (برای اثبات وجود ریفلاکس)** و **تست سنجش قلیا (انفوزیون ۰/۱NaOH نرمال به داخل معده برای ایجاد علائم)** ضرورت پیدا می‌کند. در این موارد با انجام گاستروژنوستومی Roux-en-Y ترشحات پانکراسی ـ صفراوی از باقی‌مانده معده دور می‌شود.

**نکته:** داروهای **پروکینتیک (داروهای محرک حرکت)**، **کلستیرامین و سوکرالفات** در درمان این عارضه مؤثر هستند.

**مثال** **مرد ۴۷ ساله‌ای که به دلیل آدنوکارسینوم ناحیه آنتروم معده تحت عمل جراحی گاسترکتومی پارشیال قرار گرفته؛ ۶ ماه بعد از جراحی با درد شکم، سیری زودرس، تهوع و استفراغ مراجعه نموده است. در آندوسکوپی فوقانی مخاط معده کاملاً اریتماتو و متورم و معده حاوی صفرای غلیظ می‌باشد. کدام یک از اقدامات زیر کمتر مفید است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۰)*

الف) سوکرالفات

ب) کلستیرامین

ج) امپرازول

د) متوکلوپرامید

الف ب [redacted] د

**سوءهضم و سوءجذب:** در حدود ۶۰٪ از بیماران بعد از گاسترکتومی پارشیل **کاهش وزن** پیدا می‌کنند که علت اصلی آن کاهش دریافت مواد خوراکی از راه دهان است. بیماران ۱۰٪ کاهش وزن را تجربه می‌کنند که ۳ ماه بعد از جراحی به رقم ثابتی می‌رسد. **استئاتوره خفیف** نیز ممکن است بروز کند. متعاقب گاسترکتومی اختلالات زیر روی می‌دهند:

۱ـ **کاهش سطح سرمی ویتامین B12:** پس از **گاسترکتومی پارشیل** به علت افزایش رشد باکتری‌ها (و در نتیجه رقابت برای بدست آوردن ویتامین) یا کاهش اسید معده لازم برای جداکردن ویتامین از پروتئین‌های حامل، ممکن است سطح سرمی ویتامین B12 کاهش یابد.

**نکته:** **کمبود فاکتور داخلی** نقشی در ایجاد کمبود ویتامین B12 پس از جراحی ندارد.

**۲ـ کمبود آهن و فولات:** بیمار ممکن است پس از انجام **گاستروژژنوستومی بیلـروت II** به علت اختـلال در جذب آهن و فـولات دچار کمبـود این مواد و آنمی‌های مربوطه شود.

**نکته:** جذب نمک‌های آهن پس از **بیلـــروت II** طبیعی باقی می‌ماند، بنابراین در درمان از **مکمل‌های خوراکی آهن** استفاده می‌شود.

**۳ـ اسـتئوپروز و استئومالاسـی:** پس از انجـام گاسـترکتومی پارشـیل و گاستروژژنوسـتومی (بیلـروت (II) به علت سـوء‌جذب ویتامین D و کلسـیم، **استئوپروز و استئومالاسی** شایع می‌باشند. شـیوع بالای این اختلالات ضرورت درمان با **ویتامین D و کلسیم** برای مدت نامعین را خصوصاً در خانم‌ها مشخص می‌سازد.

**نکته:** **استئومالاسی** عارضه دیررسی است که در ۲۵٪ بیمارانی که عمل جراحی **گاسترکتومی پارشیل** شده‌اند، مشاهده می‌گردد.

**نکته:** **جراحی معده** میزان **شکستگی اســـتخوانی** در مردان را دو برابر افزایش می‌دهد.

**۴ـ کمبـود مـس:** در بیمارانی که تحـت جراحـی By Pass دئودنوم قرار می‌گیرنـد، کمبود مـس رخ می‌دهد؛ چرا که دئودنوم محـل اصلی جذب مس می‌باشد.

**آدنوکارسـینوم معده:** میزان بروز آدنوکارسـینوم معده ۱۵ سال پس از رزکسیون معده در قسمت باقی مانده افزایش می‌یابد. پاتوژنز ایجاد آدنوکارسینوم **مشخص نمی‌باشد**، لیکن ممکن اسـت به دلیل **ریفلاکس قلیا، پرولیفراسیون باکتری‌ها و هیپوکلریدی** باشد. **نقش غربالگری با آندوسکوپ مشخص نگردیده است و بیشتر تحقیقات و مقالات، آن را تأیید نمی‌کنند.**

**سـایر عوارض:** در بیمارانی که گاسـترکتومی سـاب توتال شـده‌اند، **ازوفاژیت ناشی از رفلاکس، سنگ صفراوی و کله‌سیستیت شایع‌تر** است.

**یادداشت**



## یادم باشد که :

**۱ـ هلیکوباکتـر پیلوری و مصرف NSAIDs** علت اکثر موارد زخم معده و دئودنوم را تشکیل می‌دهند.

۲ـ H. pylori بــه اپیتلیوم معده متصل می‌گردد. **لیکن به سـلول‌ها حمله نمی‌کند.**

۳ـ عفونت با H. pylori موجب عوارض زیر می‌شود:

**الف)** گاستریت فعال مزمن (شایع‌ترین عارضه)

**ب)** زخم پپتیک

**ج)** لنفوم Malt

**د)** کانسر معده (آدنوکارسینوم معده)

۴ـ ریسـک فاکتورهای ثابت شـده برای ایجاد زخم گاسترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs عبارتند از: **سـن بالا، سابقه زخم، مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدهـا، دوز بـالای NSAIDs، مصرف همزمـان ضدانعقادها (آنتی‌کوآگولان‌ها)، بیماری جدی یا چند سیستمی**

۵ـ ریسـک فاکتورهای احتمالـی ایجاد زخم گاسـترودئودنال در اثر مصرف NSAIDs عبارتند از: **عفونت همزمان با H. pylori، سیگار کشیدن، نوشیدن الکل.**

۶ـ **خونریزی گوارشی** شـایع‌ترین عارضه زخم پپتیک بوده و در افراد بالای ۶۰ سال به علت مصرف زیاد NSAIDs شیوع بیشتری دارد.

۷ـ **پرفوراسیون** دومین عارضه شـایع زخم پپتیک اسـت. **شـروع ناگهانی درد شـدید و منتشر شکم** ممکن اسـت بیانگر پرفوراسیون باشد. شکم **شدیداً تنـدر و تخته‌ای شکل (Board like)** نشانه پرفوراسیون است. تشـخیص پروفوراسیون با **عکس ایستاده قفسـه صدری** است. اگر بیمار قادر به نشستن و ایستادن نباشد از **عکس Left Lateral Decubitus** شکم برای تشخیص استفاده می‌کنیم.

۸ـ **بیمارانی که از جهات دیگر سـالم بوده و کمتر از ۴۵ سـال دارند**، بهتر اسـت قبل از ارزیابی تشخیصی، تحت تسـت هلیکوباکتری پیلوری قرار بگیرند و در صورت مثبت بودن درمان شوند.

۹ـ **آندوسـکوپی** حسـاس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای بررسی دستگاه گوارش فوقانی است.

۱۰ـ **وجـود زخم معـده در رادیوگرافی مسـتلزم انجام آندوسـکوپی و بیوپسی** است. **زخم معده حتماً نیاز به آندوسکوپی و بیوپسی** دارد.

۱۱ـ **تست تنفسی اوره نشـاندار با $^{14}C$ یا $^{13}C$ (UBT)**، تست انتخابی برای اثبات ریشـه‌کنی H. pylori است. بیماران باید حداقل ۱۴ روز قبل از انجام تست تنفسـی اوره مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) مثل امپرازول را قطع کنند تا نتیجه منفی کاذب ایجاد نشود.

۱۲ـ **آزمون‌های سـرولوژیک** برخلاف تست تنفسی اوره برای پیگیری **زودرس مناسب نیستند (۱۰۰٪ امتحانی).**

۱۳ـ اگر تست تنفسـی اوره (UBT) **در دسترس نباشد یا بیمار حامله باشد از تست آنتی‌ژن مدفوع استفاده می‌گردد.**

۱۴ـ در صـورت اسـتفاده اخیـر از **مهارکننده‌هـای پمـپ پروتـون، آنتی‌بیوتیک‌ها یا ترکیبات بیسـموت، پاسـخ تسـت اوره‌آز سریع و تست**

**تنفسی اوره منفی کاذب** می‌شود.

۱۵ـ به دلیل اثرات مهاری **سایمتیدین** بر روی سیتوکروم P450، کنترل دقیق داروهایی مانند **وارفارین، فنی‌توئین و تئوفیلین** ضرورت دارد.

۱۶ـ **سایمتیدین و رانیتیدین (به میزان کمتر)** می‌توانند به سیتوکروم P450 متصل شوند، اما در مورد **فاموتیدین و نیزاتیدین** چنین عملی رخ نمی‌دهد.

۱۷ـ مصرف همزمان مهارکننده‌های پمپ پروتون با **تئوفیلین، دیازپام، وارفارین**، Atazanavir **و فنی‌توئین** به دلیل امکان مهار سیتوکروم P450 کبدی توسط PPIs اولیه **(امپرازول، لانزوپرازول)** باید با احتیاط صورت گیرد؛ گرچه **رابپرازول، پانتوپرازول و اسموپرازول** به نظر نمی‌رسد با داروهای متابولیزه‌شونده توسط سیتوکروم P450 تداخل قابل توجهی داشته باشند.

۱۸ـ **مهارکننده‌های پمپ پروتون** بر روی اثرات ضدپلاکتی **کلوپیدوگرل** اثر منفی دارند.

۱۹ـ در بین داروهای PPI، **پنتوپرازول** بهتر با کلوپیدوگرل تحمل می‌شود.

۲۰ـ **بیسموت اثر ضد H. pylori** دارد.

۲۱ـ مصرف میزوپروستول در **خانم‌های حامله کنتراندیکه** است. به همین دلیل **در زنان سنین باروری** باید هشدار داده شود.

۲۲ـ NSAIDهای غیرانتخابی که عوارض گوارشی کمتری دارند، عبارتند از: **دیکلوفناک، Aceclofenac و ایبوبروفن**

۲۳ـ تمام بیمارانی که تحت درمان **طولانی‌مدت با NSAID** هستند باید از نظر **عفونت H. pylori** مورد آزمایش قرار گیرند. اگر آزمایش H. pylori مثبت بود باید **درمان انجام شود**.

۲۴ـ اندیکاسیون ریشه‌کنی H. pylori در بیمارانی که NSAIDs مصرف می‌کنند عبارتند از:

**الف) وجود زخم فعال**

**ب) سابقه بیماری زخم پپتیک**

۲۵ـ در **زخم‌های معده** حتی اگر جواب بیوپسی از نظر بدخیمی منفی باشد، باید **آندوسکوپی مجدد ۱۲-۸ هفته بعد** برای اثبات بهبود زخم صورت گیرد.

۲۶ـ اگر در آندوسکوپی مجدد هنوز زخم باقی باشد، **نمونه‌گیری مجدد** اندیکاسیون دارد.

۲۷ـ اساس درمان سندرم دامپینگ، **تغییر و اصلاح در رژیم غذایی** است.

**یادداشت**



## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- عفونت با **H. Pylori** شایع‌ترین علت **گاستریت مزمن** است؛ به طوری که H. Pylori در ۹۰٪ از بیماران مبتلا به گاستریت مزمن که در آنها **آنتروم** درگیر است وجود دارد. به همین دلیل بیوپسی از **آنتروم** برای بررسی گاستریت ناشی از H. Pylori بهترین منطقه برای بیوپسی است.

۲- **گاستریت اتوایمیون**، شایع‌ترین علت گاستریت آتروفیک است. گاستریت اتوایمیون عامل کمتر از ۱۰٪ موارد گاستریت مزمن را تشکیل می‌دهد. در گاستریت اتوایمیون برخلاف گاستریت ناشی از H. Pylori، آنتروم درگیر نیست. گاستریت اتوایمیون موجب **هیپرگاسترینمی** می‌شود، در صورتی که در عفونت با H. Pylori، **هیپوگاسترینمی** داریم. گاستریت اتوایمیون با موارد زیر مشخص می‌گردد:

**الف)** آنتی‌بادی برعلیه سلول‌های پاریتال و فاکتور داخلی (IF) در سرم و ترشحات معده وجود دارد.

**ب)** کاهش سطح سرمی پپسینوژن نوع I

**ج)** هیپرپلازی سلول‌های آندوکرین، در ناحیه آنتروم

**د)** کمبود ویتامین B12

**ه)** اختلال در ترشح اسید معده (آکلریدری)

۳- مشخصات بافت‌شناسی **گاستریت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری** عبارتند از:

**الف)** گاستریت به صورت غالب در آنتروم به همراه **افزایش تولید اسید** علی‌رغم وجود **هیپوگاسترینمی** وجود دارد.

**ب)** H. Pylori اکثراً در **لایه موکوس سطحی** بر روی **سلول‌های اپی‌تلیال** قرار دارند.

**ج) نوتروفیل‌ها** داخل **لامینا پروپریا** دیده می‌شوند. در لامینا پروپریا سطحی تعداد زیادی پلاسماسل به همراه لنفوسیت و ماکروفاژ وجود دارد.

**د)** H. Pylori می‌تواند موجب ایجاد **بافت لنفوئید مرتبط با مخاط (MALT)** شود. اینها می‌توانند **به لنفوم Maltoma** تبدیل شوند.

**ه) متاپلازی روده‌ای** که با وجود **سلول‌های گابلت و سلول‌های استوانه‌ای جذبی** مشخص می‌گردد در گاستریت مزمن ناشی از H.Pylori یافت می‌شود که زمینه‌ساز **آدنوکارسینوم معده** می‌باشد.

۴- مشخصات بافت‌شناسی **گاستریت اتوایمیون** عبارتند از:

**الف)** آسیب منتشر به **مخاط اکسینتیک (تولید کننده اسید)** درون تنه و فوندوس معده (مهم‌ترین ویژگی)

**ب)** برخلاف گاستریت ناشی از H. Pylori، واکنش التهابی **عمقی** بوده و بر روی **غدد معده** تمرکز دارد.

**ج)** متاپلازی روده‌ای

۵- زخم پپتیک بیشتر در **پروگزیمال دئودنوم و آنتروم معده** رخ می‌دهد. زخم پپتیک در افراد زیر شایع‌تر است: **سیروز الکلی، COPD، نارسایی مزمن کلیه و هیپرپاراتیروئیدی اولیه**. نارسایی مزمن کلیه و هیپرپاراتیروئیدی اولیه با ایجاد **هیپرکلسمی** تولید **گاسترین** را افزایش داده و لذا **ترشح اسید** افزایش می‌یابد.

۶- زخم پپتیک در **پروگزیمال دئودنوم**، ۴ برابر شایع‌تر از معده است. زخم پپتیک کلاسیک در بیش از ۸۰٪ موارد **منفرد** است. زخم‌هایی که کوچکتر از ۰/۳ سانتی‌متر هستند، **سطحی** و زخم‌هایی که بزرگتر از ۰/۶ سانتی‌متر هستند، **عمقی** می‌باشند. زخم پپتیک کلاسیک **گرد تا بیضی** بوده و به شکل **یک نقص Punched-out** با **حدود مشخص** می‌باشد.

۷- **متاپلازی روده‌ای** در هر دو نوع گاستریت مزمن (گاستریت ناشی از H. Pylori و گاستریت اتوایمیون) رخ می‌دهد و زمینه‌ساز **آدنوکارسینوم معده** است.

۸- مقایسه گاستریت مزمن ناشی از H. Pylori از گاستریت اتوایمیون:

**الف)** گاستریت مزمن ناشی از H. Pylori بیشتر در **آنتروم** ایجاد می‌شود در حالی که گاستریت اتوایمیون، در **تنه معده** بوجود می‌آید.

**ب)** انفیلتراسیون التهابی در گاستریت ناشی از H. Pylori شامل **نوتروفیل و پلاسماسل‌های ساب اپی‌تلیال** می‌باشند در حالی که در گاستریت اتوایمیون، **لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها** هستند.

**ج)** در گاستریت ناشی از H. Pylori تولید اسید معده، **افزایش** در حالی که گاستریت اتوایمیون **کاهش** یافته است.

**د)** گاسترین در گاستریت ناشی از H. Pylori **طبیعی تا کاهش** یافته است ولی در گاستریت اتوایمیون **افزایش** پیدا کرده است.

**هـ)** عوارض ناشی از گاستریت ناشی از H. Pylori زخم پپتیک، آدنوکارسینوم و لنفوم نوع Maltoma است ولی در گاستریت اتوایمیون، آتروفی، آنمی پرنیشیوز، آدنوکارسینوم و تومور کارسینوئید می‌باشد.



## نکات مهم
### فارماکولوژی کاتزونگ ترور

۱- مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPI) به شکل **غیرقابل برگشت پمپ $H^+/K^+$-ATPase سلول‌های پاریتال** را غیرفعال می‌کنند.

۲- اندیکاسیون‌های مصرف داروهای PPI عبارتند از **درمان رفلاکس معده به مری، زخم پپتیک، سندرم زولینگر- الیسون، دیس‌پپسی بدون زخم و پیشگیری از زخم مخاطی ناشی از استرس.**

۳- داروهای PPI در **درمان رفلاکس معده به مری و زخم‌های پپتیک** موثرتر از H2- بلوکرها هستند. ولی اکثر آنها در درمان **دیس‌پپسی بدون زخم و پیشگیری از زخم مخاطی ناشی از استرس** مشابه با H2- بلوکرها می‌باشند.

۴- عوارض جانبی داروهای PPI عبارتند از:

**الف)** اسهال، درد شکمی و سردرد

**ب)** درمان درازمدت با این داروها موجب **هیپرگاسترینمی** می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی).**

**ج)** موجب کاهش فراهمی زیستی **ویتامین B12** و داروهایی که جهت جذب گوارشی آنها نیاز به محیط اسیدی دارند **(دیگوکسین و کتوکونازول)** می‌شوند.

**د)** افزایش ریسک ابتلا به **عفونت‌های روده‌ای و تنفسی**

۵- **میزوپروستول** یک آنالوگ **PGE1** است که جهت **پیشگیری از زخم پپتیک در مصرف‌کنندگان NSAID** به کار برده می‌شود.

۶- **بیسموت** موجب **تیره شدن رنگ مدفوع** می‌شود.



یادداشت

# ۶ سندرم روده تحریک‌پذیر

**هاریسون ۲۰۱۵**

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۶

✧ **درصد سؤالات فصل ۶ در ۱۷ سال اخیر: ۴/۷۶٪**

✧ **مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):**

۱ـ روش‌های تشخیصی IBS به کمک علائم (جدول ۱-۶)، ۲ـ IBS بعد از عفونت، ۳ـ برخورد تشخیصی به ویژه براساس سن و علائم همراه، ۴ـ درمان و به ویژه توجه به داروی لوبیپروستون و لیناکلوناید

## سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

### تعریف

**سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)** یک بیماری فانکشنال روده می‌باشد که با **درد یا Discomfort شکم و تغییریافتن عادات گوارشی** در فقدان اختلالات ساختاری قابل کشف، مشخص می‌گردد. **کرایتریاهای تشخیصی** سندرم روده تحریک‌پذیر در جدول ۱-۶ آورده شده است.

### اپیدمیولوژی

سندرم روده تحریک‌پذیر در **تمام سنین** مشاهده **می‌گردد**، اگرچه اولین علائم در بیشتر بیماران **پیش از ۴۵ سالگی** تظاهر می‌یابند. میزان IBS در **زنان**، ۲ـ۳ برابر بیشتر از آقایان است و زنان ۸۰٪ از موارد **IBS شدید** را شامل می‌گردند.

به نکات زیر در مورد سندرم روده تحریک‌پذیر توجه فرمایید:

۱ـ ۱۰-۲۰٪ بالغین و جوانان در تمام جهان، مبتلا به علائم و نشانه‌های **سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)** هستند و این بیماری در **خانم‌ها** شایع‌تر است.

۲ـ IBS با سایر **بیماری‌های Functional** مثل **فیبرومیالژی، سردرد، کمردرد و علائم ادراری ـ تناسلی** همراهی و شباهت دارد.

۳ـ شدت علائم در IBS **متغیر** است و **می‌تواند زندگی بیمار را مختل نماید.**

**جدول ۱-۶ کرایتریاهای تشخیصی سندرم روده تحریک‌پذیر[1]**

درد یا Discomfort راجعه شکمی[2] به مدت حداقل ۳ روز در ماه در ۳ ماه گذشته که با دو مورد یا بیشتر از مشخصات زیر همراه باشد

۱ـ رفع شدن درد با اجابت مزاج

۲ـ آغاز آن همراه با تغییر در دفعات اجابت مزاج باشد

۳ـ آغاز آن همراه با تغییر در قوام مدفوع (شکل مدفوع) باشد

۱) معیارها در سه ماه گذشته وجود داشته و علائم حداقل ۶ ماه قبل از تشخیص آغاز گردیده باشند.

۲) Discomfort به معنی احساس ناخوشایند می‌باشد. درد / Discomfort با دفعات حداقل ۲ روز در هفته جهت تشخیص ضروری است.

### تظاهرات بالینی

**درد یا ناراحتی شکمی**[1] یک علامت کلیدی برای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر می‌باشد. **این علائم با عمل دفع بهتر شده یا اینکه همراه با تغییر در دفعات یا قوام مدفوع آغاز می‌گردند.** اسهال یا یبوست بدون درد معیاری برای تشخیص IBS نمی‌باشد. علائمی که به نفع IBS هستند ولی جزء معیارهای تشخیصی نمی‌باشند، عبارتند از: **زور زدن هنگام دفع مدفوع، فوریت دفع یا احساس دفع ناکامل مدفوع، دفع موکوس و نفخ.**

▣ **درد شکمی:** براساس کرایتریاهای تشخیصی IBS، **درد یا ناراحتی شکمی معیار اصلی جهت تشخیص IBS می‌باشد.** درد غالباً **دوره‌ای و کرامپی** می‌باشد و ممکن است **خفیف تا شدید (موجب اختلال در فعالیت روزانه شود)** باشد. درد شکم معمولاً همواره در **ساعت بیداری** رخ می‌دهد. اگرچه بی‌خوابی شایع نمی‌باشد ولیکن مبتلایان به IBS ممکن است چندین بار در طول شب **بیدار شوند** در نتیجه **درد شبانه** ملاک مناسبی جهت افتراق از بیماری‌های عضوی روده نمی‌باشد. درد اغلب با غذاخوردن یا استرس‌های روحی تشدید می‌گردد و با دفع گاز یا مدفوع تسکین می‌یابد. زنان مبتلا به IBS به طور شایع از بدترشدن علائم در دوران **پیش از قاعدگی و قاعدگی** شکایت دارند. در IBS، سوءتغذیه به علت مصرف ناکافی کالری به ندرت مشاهده می‌گردد **(شکل ۱-۶).**

▣ **تغییر عادات گوارشی**[2]**:** تغییر در Bowel Habits **پایدارترین تظاهر** بالینی در IBS است. علائم غالباً در **بزرگسالی** آغاز می‌گردد. شایع‌ترین الگو، **یبوست و اسهال متناوب** بوده که غالباً یکی از این دو برتری دارند. در آغاز ممکن است یبوست بیمار **دوره‌ای** باشد ولی در نهایت **مداوم** گردیده و به **داروهای مسهل** مقاوم می‌شود. غالباً مدفوع بیمار **سفت و قطر آن کم است.** در بیمارانی که یبوست تظاهر اصلی آنها می‌باشد، ممکن است برای **هفته‌ها تا ماهها** یبوست ادامه یابد و **دوره‌های کوتاه اسهال** در مابین آن وجود داشته باشد. اکثر بیماران احساس می‌نمایند که تخلیه روده‌شان به صورت کامل انجام نشده است؛ لذا مرتباً به توالت می‌روند. اسهال ناشی از IBS، **کم حجم** بوده و بیشتر مبتلایان حجم مدفوع **کمتر از ۲۰۰ سی‌سی** دارند. اسهال شبانه در سندرم روده تحریک‌پذیر رخ نمی‌دهد. اسهال ممکن است **با فشارهای روحی یا غذاخوردن** بدتر شود. اسهال ممکن است با **دفع مقدار زیادی موکوس** توأم باشد.

1- Abdominal discomfort

2- Altered Bowel Habits

**توجه: خونریزی، کاهش وزن و سـوء جذب در IBS دیده نمی‌شـود. خونریزی از علایم IBS نمی‌باشد مگر اینکه هموروئید وجود داشته باشد.**

**نکته:** شـیوع هر یک از زیرگروه‌های IBS یعنی IBS با برتری اسهال (**IBS-D**)، IBS با برتری یبوسـت (**IBS-C**) و IBSمخلوط (**IBS-M**)، ۳۳٪ می‌باشد. در عرض یکسـال، زیرگروه ۷۵٪ از بیماران تغییر می‌کند و ۲۹٪ از بیماران بین دو گروه IBS-C و IBS-D جابه‌جا می‌شوند.

**گاز و نفخ:** مبتلایان به IBS به طور شایع از **دیستانسیون شکم، افزایش آروغ یا دفع گاز** شـکایت دارند که به تمام این موارد **افزایش گاز** گفته می‌شـود. اکثر مبتلایان بـه IBS دچار اختلال در **عبـور مقادیر زیـاد گاز روده‌ای و کاهش تحمل اتسـاع** هسـتند. در مبتلایان به IBS **ریفلاکس گاز از نواحی دیسـتال به پروگزیمال روده** وجود دارد که ممکن است توجیه‌کننده آروغ زدن باشد.

بعضـی از بیماران مبتلا به نفخ شـکم ممکن اسـت **دیستانسـیون قابل مشاهده شکم و افزایش دور شکم** داشته باشند. هر دوی این علائم در **خانم‌ها** و کسانی که امتیاز علائم سـوماتیک بیشتری دارند، شایع‌تر است. بیمارانی که فقط نفخ دارند، آسـتانه حس درد و تمایل برای تخلیه روده **کمتری نسبت به** افرادی که به دیستانسیون شکم هم دچار هستند، دارند.

هنگامی که بیماران براساس آستانه حسـی طبقه‌بندی می‌شوند، افرادی که **Hyposensitive** هسـتند بیشتر **دیستانسـیون** دارند (نسبت به کسانی که Hypersensitive هسـتند). این امر بیشتر در زیرگروه **یبوست مشاهده می‌شود**.

این امر نشـان می‌دهد که **پاتوژنز نفخ و دیستانسـیون ممکن اسـت شـبیه به یکدیگر نباشد.**

**علائم دسـتگاه گوارش فوقانی:** ۵۰-۲۵٪ مبتلایان به سـندرم روده تحریک‌پذیر از **سـوءهاضمه (دیس‌پپسی)، سوزش پشـت استرنوم (سوزش سـردل[1])، تهوع و استفراغ** شکایت دارند. این موضوع نشان می‌دهد که در IBS به غیر از کولون، سایر مناطق دستگاه گوارش نیز گرفتار هستند (**شکل ۱-۶**).

**نکته:** در مبتلایان به IBS، اختلالات روده کوچک در **سـاعات بیداری** وجود دارد و الگوهای حرکتی روده در ساعات شب با افراد سالم فرقی ندارد.

Overlapهای زیـادی بین **سـوءهاضمه (Dyspepsia) و IBS** وجود دارد. شیوع IBS در مبتلایان به سوءهاضمه نسبت به افراد سالم بالاتر است (۳۱/۷٪ در برابـر ۷/۹٪). عکس این قضیه نیز صادق اسـت به طـوری که ۵۵/۶٪ از مبتلایان به IBS علائم سوءهاضمه دارند. بیماران با علائم غالب سوءهاضمه یا IBS با هم در نوسـان هستند. بنابراین ممکن است این دو بیماری دو تظاهر از **یک بیماری واحد و گسترده‌تر دستگاه گوارش** باشند.

**نکته:** علائم IBS در بیماران با شـکایت **درد سینه‌ای غیرقلبی** شایع‌تر است که بیانگر Overlap این بیماری با **سایر اختلالات فانکشنال گوارشی** است.

**مثال** **در رابطه با علائم بالینی سندرم روده تحریک پذیر، گزینه غلط کدام است؟**
*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) شروع علائم اکثر بیماران، قبل از سن ۴۵ سالگی می‌باشد.

ب) نیمی از این بیماران، علائم Dyspepsia را نیز دارند.

ج) اسهال بدون درد شکمی، از ویژگی‌های این بیماران می‌باشد.

د) میزان گاز روده این بیماران همانند افراد نرمال می‌باشد.

الف ب ج د




شکل ۱-۶. سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)

## فیزیوپاتولوژی

پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر به طور کامل مشخص نشده است، لیکن عواملی مانند **فعالیت حسـی و حرکتی غیرطبیعی روده، اختلال فانکشن اعصاب مرکـزی، اختـلالات سـایکولوژیک، التهاب مخاطـی، اسـترس‌ها و فاکتورهای مجرایی** در این بیماری دخالت دارند.

**ابنورمالیتی‌های حرکتی گوارشی:** فعالیت میوالکتریک و حرکتی کولون هنگامی که تحریکی صورت نگیرد، خوب و طبیعی است ولی در شرایط **تحریک شده**، ابنورمالیتی‌های حرکتی در مبتلایان به IBS ایجاد می‌شود.

۱- در بیمـاران مبتـلا بـه سـندرم روده تحریک‌پذیـر، **فعالیـت حرکتی رکتوسیگموئید** تا ۳ ساعت بعد از خوردن غذا، افزایش پیدا می‌کند.

۲- در مبتلایـان به IBS (با اسـهال غالب یا یبوسـت غالـب) باد کردن بالون‌های رکتومی سبب **فعالیت انقباضی شدید روده** می‌شود.

۳- در مبتلایان بـه IBS غالب اندکس‌های حرکتی زیر به شـدت افزایش می‌یابند:

**الف)** Motility index (اندکس **تحرک**)

**ب)** Peak amplitude of high amplitude propagating contraction (HAPCs)

**توجه:** این انقباضات حرکتی موجب **عبور سریع مواد غذایی کولون و درد شکمی** می‌شوند.

**افزایش درک حسـی ویسرال (احشـایی):** بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر، پاسـخ‌های حسی شدیدی به تحریکات احشایی (ویسرال) از خود نشـان می‌دهند. شـیوع حس عدم تحمل غذا در این بیماران بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشـد. **پـس از خوردن غذا**، درد ایجاد می‌شـود و از طرفی

1- Heart burn

**ناشتا بودن به مدت طولانی** در این بیماران موجب بهبود قابل ملاحظه علائم می‌شود. در IBS اختلال در مسیر آوران تنها در **اعصاب احشایی (ویسرال)** وجود دارد و **مسیرهای سوماتیک سالم هستند**. در IBS اگرچه حساسیت دستگاه گوارش افزایش پیدا می‌کند ولی حساسیت سایر نقاط بدن بالا نمی‌رود.

**توجه:** منظور از جملات بالا این است که مبتلایان به IBS پس از ورود مواد غذایی به دستگاه گوارش، **حساسیت بیشتری نسبت به درد دارند** و نسبت به افراد سالم در حجم‌های کمتری دچار درد شکمی یا Discomfort می‌شوند.

**نکته:** چربی‌ها، آستانه احساس گاز، Discomfort و درد شکمی را در مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر کاهش می‌دهند. لذا شدت یافتن علائم پس از صرف غذا ممکن است به دلیل **تشدید پاسخ حسی معده و کولون به یک ماده غذایی** باشد.

**اختلال عملکرد CNS:** CNS در پاتوژنز IBS نقش دارد. در MRI مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر، **کورتکس سینگولیت میانی**[1] در پاسخ به تحریک دیستال کولون، فعالیت بیشتری را نشان می‌دهد. همچنین در مبتلایان به IBS فعالیت بیشتر **لوب پره‌فرونتال** مشاهده می‌گردد.

**اختلالات سایکولوژیک:** اختلالات و علائم غیرطبیعی سایکولوژیک در ۸۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر وجود دارد. فاکتورهای سایکولوژیک بر آستانه درد در مبتلایان به IBS اثر دارند، به طوری که **استرس** آستانه درد را کم می‌کند. وجود ارتباط بین **Abuse‌های جنسی یا جسمی قبلی** و ایجاد IBS گزارش گردیده است.

۱- **Abuse‌های جنسی یا جسمی قبلی** با موارد زیر همراه هستند:

الف) افزایش شکایت از درد

ب) دیسترس‌های سایکولوژیک

ج) Outcome ضعیف سلامتی

۲- در بیماران مبتلا به IBS و سابقه Sexual abuse، در MRI: **افزایش فعالیت کورتکس خلفی و میانی Dorsal cingulate** مشاهده می‌شود.

**IBS بعد از عفونت (Post-infection IBS):** سندرم روده تحریک‌پذیر ممکن است با **عفونت‌های گوارشی شعله‌ور** شود. $\frac{1}{4}$ مبتلایان به **گاستروآنتریت باکتریایی** در آینده دچار IBS می‌شوند. از طرف دیگر $\frac{1}{3}$ مبتلایان به IBS یک بیماری شبه گاستروآنتریتی حاد را در آغاز بیماری خود داشته‌اند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** IBS بعد از عفونت، در افراد زیر شایع‌تر است **(۱۰۰٪ امتحانی):**

**۱- خانم‌ها**

**۲- جوانان**

**نکته:** سن بالاتر از ۶۰ سال اثر محافظتی در مقابل **IBS بعد از عفونت** دارد؛ در صورتی که **درمان با آنتی‌بیوتیک** باعث افزایش ریسک IBS بعد از عفونت می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

**توجه:** ریسک فاکتورهای ایجاد IBS بعد از عفونت عبارتند از **(به ترتیب اهمیت):**

**۱- طولانی بودن دوره عفونت اولیه**

**۲- میزان توکسیسیته عامل عفونی**

**۳- سیگار**

**۴- التهاب مخاطی**

**۵- جنس مؤنث**

**۶- افسردگی**

**۷- هیپوکندریازیس**

**۸- وقوع حوادث ناگوار در طی ۳ ماه گذشته**

**توجه:** باکتری‌هایی که در عفونت اولیه نقش دارند، عبارتند از: **کامپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا**. مبتلایان به عفونت **کامپیلوباکتر توکسین مثبت** بیشتر احتمال دارد به **IBS بعد از عفونت** دچار شوند.

**فعال شدن سیستم ایمنی و التهاب مخاطی:** بعضی از مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر، **نشانه‌های التهاب Low-grade مخاطی و فعال شدن لنفوسیت‌ها، ماست‌سل‌ها و افزایش بروز سیتوکین‌های پیش‌التهابی** را نشان می‌دهند. افزایش تولید **کانال‌های TRPV1** در نورون‌های حسی روده در IBS موجب درد شکم و افزایش حس احشایی می‌گردد. در IBS با اسهال غالب **نفوذپذیری مخاط روده** افزایش پیدا می‌کند. **استرس‌های سایکولوژیک و اضطراب** می‌توانند ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی را بالا برده و نفوذپذیری روده را تغییر دهند. این وقایع می‌تواند رابطه بین **استرس سایکولوژیک، فعال شدن سیستم ایمنی و ایجاد علائم در IBS** را نشان دهد.

**تغییر در فلور روده:** در IBS، گونه‌های **لاکتوباسیل و بیفیدوباکتریوم** کاهش و نسبت **Firmicute: Bacteroidetes** افزایش یافته است.

**توجه:** در مبتلایان به IBS، **رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک** که موجب **مثبت شدن تست تنفسی هیدروژن لاکتوز** می‌شود، گزارش گردیده است. ولی نقش رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک در پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر مشخص نمی‌باشد.

**مسیر سروتونین غیرطبیعی:** **سلول‌های انتروکرومافینی حاوی سروتونین (5HT)** در کولون مبتلایان به **IBS اسهال غالب** نسبت به افراد سالم یا مبتلایان به کولیت اولسرو بیشتر است. همچنین میزان سروتونین پلاسما پس از خوردن غذا در این بیماران به شدت افزایش می‌یابد. چون سروتونین نقش بسیار مهمی در **تنظیم حرکات دستگاه GI و حس احشایی** دارد، افزایش ترشح سروتونین ممکن است در ایجاد علائم پس از غذا (Postprandial) در مبتلایان به IBS مؤثر باشد و تجویز **آنتاگونیست‌های سروتونین** را در این بیماران توجیه می‌نماید.

---

**مثال:** **خانم ۳۵ ساله‌ای با سابقه درد در قسمت تحتانی شکم با دفع مدفوع شل و موکوس مراجعه نموده است. درد بیمار با استرس بیشتر و با اجابت مزاج، کاهش می‌یابد. کاهش وزن نداشته است. سابقه اسهال عفونی را ۳ ماه قبل می‌دهد که با درمان برطرف شده است. در حال حاضر CBC و ESR و آزمایش مدفوع نرمال است. عفونت روده‌ای با کدام یک از عوامل زیر بیشتر باعث چنین عارضه‌ای می‌شود؟** *(پرانترنی ـ اسفند ۸۶)*

الف) یرسینیا ب) شیگلا

ج) ژیاردیا د) E. coli

الف ب ج د

---

**مثال:** **در مورد Post infections-IBS عبارات زیر صحیح هستند به استثناء:** *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ اسفند ۸۷)*

الف) در زنان شیوع بیشتری دارد.

ب) در جوانان شایع‌تر است.

ج) در بیمارانی که اسهال عفونی شدید و طولانی‌تری دارند شایع‌تر است.

د) درمان آنتی‌بیوتیکی متناوب باعث بهبودی اکثر این بیماران می‌شود.

الف ب ج د



1- Mid-Cingulate cortex

**مثال:** سندرم روده تحریک‌پذیر متعاقب عفونت در کدامیک از بیماران زیر مشاهده می‌گردد؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) مردان ب) افراد مسن

ج) دوره کوتاه گاسترو آنتریت د) افراد سیگاری

الف ب ج د

**مثال:** آقای ۶۵ ساله سیگاری، با شکایت از اسهال خونی و تب از یک روز قبل به شما مراجعه می‌کند، نتیجه آزمایش مدفوع ایشان به قرار زیر می‌باشد:

**Stool OB + Ve, Many Pus cell & RBC**

با شک به Shigellosis برای ایشان یک دوره سه روزه افلوکساسین تجویز می‌کنید. کدامیک از فاکتورهای زیر خطر ابتلاء این فرد به IBS را در وی کاهش می‌دهد؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) جنس مرد ب) کشیدن سیگار

ج) استفاده از آنتی بیوتیک د) سن بالا

الف ب ج د

**مثال:** تمام موارد زیر جزء عوامل خطرساز برای IBS پس از عفونت هستند به جز؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) مصرف سیگار ب) جنس مذکر

ج) مصرف آنتی بیوتیک د) افسردگی

الف ب ج د

## چگونگی برخورد تشخیصی با IBS

برای بررسی بیمارانی که علائم تیپیک IBS را بدون تظاهرات هشداردهنده دارند، تست‌های اندکی لازم است، چرا که تست‌های غیرضروری نه تنها هزینه بلکه ضرر نیز دارند. تشخیص IBS بر اساس وجود علائم بالینی مثبت و Rule out سایر بیماری‌های عضوی دستگاه گوارش می‌باشد. یک **شرح‌حال دقیق و معاینه بالینی کامل** در اکثر موارد به تشخیص کمک می‌کند.

یک فرد جوان با علائم خفیف، نیازمند بررسی‌های تشخیصی اندک می‌باشد، در صورتی که یک فرد سالخورده یا بیماری که علائمش به سرعت پیشرفت می‌کند، باید جهت Rule out بیماری‌های ارگانیک تحت بررسی‌های کامل‌تری قرار بگیرد.

۱ـ اکثر بیماران باید **CBC** شوند و تحت **سیگموئیدوسکوپی** قرار گیرند. همچنین **آزمایش مدفوع** از نظر انگل و تخم آن در بیمارانی که **اسهال** دارند، اندیکاسیون دارد.

۲ـ در بیمارانی که **اسهال پایداری** دارند و با مصرف داروهای ضد اسهال ساده خوب نمی‌شوند، **بیوپسی کولون** به کمک سیگموئیدوسکوپی جهت **Rule out کولیت میکروسکوپیک** اندیکاسیون دارد.

۳ـ در بیمارانی که **بیشتر از ۴۰ سال سن** دارند، می‌بایست **باریم انما با کنتراست هوا**[1] یا **کولونوسکوپی** انجام شود.

۴ـ در بیمارانی که شکایت اصلی‌شان **اسهال و افزایش گاز** می‌باشد، می‌بایست **کمبود لاکتاز** به کمک **تست تنفسی هیدروژن** یا **تجویز رژیم فاقد لاکتوز به مدت ۳ هفته**، Rule out شود.

1- Air contrast barium enema

**Platinum Notes**

**جدول ۲-۶. علائمی که به نفع یا ضرر IBS هستند**

▣ **یافته‌های زیر به نفع تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر است**

۱ـ درد قسمت تحتانی شکم عودکننده به همراه تغییر در عادات روده‌ای بدون پیشرفت علائم

۲ـ آغاز علائم در هنگام استرس

۳ـ عدم وجود علائم سیستمیک مثل تب و کاهش وزن

۴ـ مدفوع کم حجم و بدون خون

▣ **یافته‌های زیر به ضرر تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر می‌باشند**

۱ـ ظهور اولین علائم بیماری در سنین بالا

۲ـ سیر پیشرونده بیماری

۳ـ ادامه یافتن اسهال بعد از ۴۸ ساعت ناشتایی و گرسنگی

۴ـ وجود اسهال شبانه

۵ـ استئاتوره

۶ـ آنمی

۷ـ ESR بالا

۸ـ وجود لکوسیت یا خون در مدفوع

۹ـ حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز

۵ـ برخی از بیماران مبتلا به IBS با تظاهر غالب **اسهال (IBS-D)** ممکن است در اصل دچار **اسپروی سیلیاک** باشند. اگر شیوع سلیاک بیشتر از ۱٪ باشد، انجام **تست سرولوژی** برای تشخیص سلیاک **منطقی** و اگر شیوع آن بیشتر از ۸٪ باشد، **الزامی** خواهد بود. علائم بیماری سیلیاک با رژیم **فاقد گلوتن** برطرف می‌گردد.

۶ـ در بیمارانی که به صورت همزمان از سوءهاضمه شکایت دارند، **رادیوگرافی از دستگاه گوارش فوقانی یا ازوفاگوگاسترودئودنوسکوپی** اندیکاسیون دارد.

۷ـ در بیمارانی که پس از خوردن غذا دچار **درد ربع فوقانی راست شکم (RUQ)** می‌شوند، **سونوگرافی کیسه صفرا** اندیکاسیون دارد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** اگر **اسهال** شکایت اصلی باشد، **احتمال کمبود لاکتاز**، سوءمصرف ملین، **سوءجذب**، **هیپرتیروئیدی**، **بیماری التهابی روده یا اسهال عفونی** باید Rule out شوند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**نکته‌ای بسیار مهم:** اگر **یبوست** شکایت اصلی باشد، **عوارض جانبی بعضی از داروها (آنتی کلینرژیک‌ها، داروهای ضد فشار خون و ضد افسردگی)**، **هیپوتیروئیدی و هیپوپاراتیروئیدی** باید Rule out شوند.

**نکته:** یافته‌های آزمایشگاهی که بر علیه IBS هستند، عبارتند از: ۱) **آنمی**، ۲) **ESR بالا**، ۳) **وجود لکوسیت یا خون در مدفوع**، ۴) **حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز (۱۰۰٪ امتحانی)**.

**مثال:** خانم ۲۵ ساله‌ای به علت درد و نفخ شکم که بعد از غذا تشدید می‌شود، مراجعه نموده است. اجابت‌مزاج بیمار هنگام درد به صورت دفع مدفوع شل، کم‌حجم همراه با دفع موکوس و بدون خون و چرک است، اما پس از اجابت مزاج، درد معمولاً کاهش می‌یابد. بیمار، کاهش وزن و کاهش اشتها ندارد و معاینات بالینی او طبیعی است. CBC، ESR و آزمایش مستقیم مدفوع و سیگموئیدوسکوپی طبیعی هستند. کدام اقدام را توصیه می‌کنید؟

*(دستیاری ـ بهمن ۸۱)*

الف) جمع‌آوری مدفوع ۷۲ ساعته از نظر دفع چربی

ب) حذف غذاهای حاوی لاکتوز برای دو تا سه هفته

ج) انجام کولونوسکوپی

د) اسمیر و کشت از آسپیراسیون شیره روده باریک

الف | ■ | ج | د

**مثال** خانم ۵۰ ساله‌ای با **احساس درد و ناراحتی در قسمت تحتانی شکم** همراه با **دفع مدفوع شل** به مدت یکسال مراجعه کرده است. اسهال بیمار خونی نبوده است. علائم بیمار با دفع **مدفوع** برطرف می‌شود و در شرایط **استرس‌زا** تشدید می‌گردد. کاهش وزن نداشته است. در آزمایش انجام شده CBC و آزمایش مدفوع نرمال بودند. اقدام بعدی کدام است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)*

الف) بررسی دستگاه گوارش فوقانی　　ب) کولونوسکوپی

ج) مشاوره با روانپزشک　　د) شروع درمان علامتی بدون بررسی

توضیح: به علت اینکه بیمار بالای ۴۰ سال دارد.

الف | ■ | ج | د

**مثال** خانم ۲۴ ساله‌ای با سابقه یکساله **درد شکم و افزایش دفعات اجابت مزاج** حداقل یک هفته در هر ماه که درد بیمار با شروع اسهال آغاز و پس از اجابت مزاج **بهتر** می‌گردد، مراجعه می‌کند. بیمار سابقه‌ای از کم‌خونی، کاهش وزن، تب، دفع خون روشن را ذکر نمی‌کند. آزمایش OB مدفوع منفی است. سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال منفی است؛ کدام یک از اقدامات زیر را توصیه می‌کنید؟ *(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ اسفند ۸۷)*

الف) بررسی تست‌های عملکرد تیروئید

ب) بررسی سرولوژی بیماری سیلیاک

ج) انجام کولونوسکوپی

د) تجویز لوپرامید ۲ میلی‌گرم هر روز

الف | ■ | ج | د

**مثال** خانم ۲۸ ساله‌ای با درد شکم طی یک سال اخیر همراه با اسهال، نفخ شکم و یبوست به طور متناوب مراجعه کرده است. **درد بیمار با دفع مدفوع بهتر می‌شود.** کاهش وزن، درد شبانه و دفع خون در مدفوع را ذکر نمی‌کند. معاینه فیزیکی طبیعی است. CBC، ESR، آزمایش مدفوع و رکتوسیگموئیدوسکوپی طبیعی است و بررسی از نظر بیماری سیلیاک منفی است. کدام اقدام برای بیمار لازم خواهد بود؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۸ ـ باطل شد)*

الف) کولونوسکوپی کامل

ب) ترانزیت روده باریک با باریم

ج) رژیم غذایی فاقد لاکتوز برای مدت ۳ هفته

د) به اقدام تشخیصی دیگری نیاز ندارد.

الف | ب | ■ | د

**مثال** خانم ۳۱ ساله‌ای با **درد شکمی** و **تغییر در اجابت مزاج** که عمدتاً به صورت **اسهال** بوده مراجعه کرده است. ناراحتی وی از سالها قبل شروع شده و به صورت **دوره‌ای** تشدید می‌شود. درد شکمی وی در وسط شکم و قسمت‌های تحتانی مرکز است و با اجابت مزاج موقتاً کاهش پیدا می‌کند. بیمار از نفخ و گاز شکمی زیاد شاکی است. اما علائم خطر و سابقه فامیلی کانسر ندارد. CBC، ESR و اسمیر مدفوع بیمار طبیعی است. انجام کدام یک از بررسی‌های زیر را برای بیمار توصیه می‌نمائید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۸۸)*

الف) کولونوسکوپی، تست تنفسی لاکتوز، Anti-tTG

ب) تست تنفسی لاکتوز و فروکتوز، TSH

ج) کولونوسکوپی، تست محرومیت گلوتن، Anti-tTG

د) تنقیه باریم، تست محرومیت از لاکتوز، TSH

■ | ب | ج | د

**مثال** خانم ۳۸ ساله به دلیل **درد متناوب شکم** در چند سال گذشته مکرراً به پزشکان متخصص گوارش در **منطقه‌ای با شیوع بیماری سلیاک** مراجعه نموده. درد بیمار معمولا با اجابت مزاج کاهش می‌یابد که گاهاً ۵-۴ بار در روز اتفاق می‌افتد. شدت درد متغیر بوده و بیمار نمی‌تواند محل آن را لوکالیزه کند. کاهش وزن، تب و یا کم‌خونی ندارد. در قدم بعد کدام یک از اقدامات زیر برای وی مناسب‌تر است؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۹)*

الف) اندازه‌گیری آنتی‌بادی علیه ترانس گلوتامیناز بافتی

ب) اندازه‌گیری پورفوبیلی نوژن ادرار

ج) باریم میل (Barium meal)

د) کولونوسکوپی

■ | ب | ج | د

**مثال** بیمار خانم ۳۵ ساله بعلت **دفع مدفوع شل و بلغمی** که از حدود ۶ **ماه قبل** شروع شده است به شما مراجعه کرده است. سابقه کاهش وزن ندارد. CBC و ESR و Stool exam طبیعی بوده است. اقدام بعدی شما کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) باریم انما　　ب) رکتوسیگوئیدسکوپی و بیوپسی

ج) ترانزیت روده باریک　　د) سی‌تی اسکن شکم و لگن

الف | ■ | ج | د

**مثال** آقای ۳۰ ساله‌ای با سابقه ۸ ساله **اسهال و یبوست متناوب** همراه با **درد شکم** مراجعه نموده است. سابقه دفع خون از روده یا کاهش وزن را ذکر نمی‌کند. سابقه خانوادگی وی برای بدخیمی‌های دستگاه گوارش منفی است. در بررسی‌های اولیه کدام یک از اقدامات تشخیصی زیر لازم نیست؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) آزمایش کامل مدفوع　　ب) CBC

ج) آندوسکوپی فوقانی　　د) رکتوسیگموئیدوسکوپی

الف | ب | ■ | د

**مثال** خانمی **۳۵ ساله** به علت **اسهال و نفخ شکم** از حدود ۶ **ماه** قبل مراجعه کرده است. بیمار اظهار می‌کند که **درد شکم** داشته که با **اجابت مزاج** تسکین می‌یابد. کدام اقدام جهت بیمار ضروری است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) CBC و آزمایش مدفوع و کولونوسکوپی کامل

ب) CBC و آزمایش مدفوع و باریم انما

ج) CBC و آزمایش مدفوع و رکتوسیگموئیدوسکوپی

د) CBC و آزمایش مدفوع و آندوسکوپی گوارش فوقانی

الف | ب | ■ | د

**مثال** بیماری با **اسهال و یبوست متناوب** مراجعه نموده است. **اسهال کم حجم و بدون خون** است. همچنین از **درد در قسمت تحتانی شکم** شاکی است که با **دفع** بهبود می‌یابد. کاهش وزن نداشته و از نظر سابقه فامیلی بیماری گوارشی، منفی است. آزمایشات اولیه شامل **CBC, Stool exam, ESR نرمال**

هستند. **وجود کدامیک از موارد زیر به ضرر تشخیص احتمالی وی می‌باشد؟**
*(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) وجود درد شکم شبانه ب) نفخ و اتساع شکم پس از غذا
ج) شروع علائم قبل از ۴۵ سالگی د) وجود اسهال شبانه

الف ب ج د

## درمان

■ **مشاوره و تغییر رژیم غذایی:** اطمینان بخشیدن به بیمار و تغییر رژیم غذایی بسیار مهم هستند. به کمک یک شرح‌حال غذایی می‌توان بیماران را تشویق کرد تا هرغذایی که به نظر می‌رسد علائم بیماری را ایجاد می‌کند از رژیم غذایی خود خارج نمایند.

۱ ـ **قهوه، دی‌ساکاریدها، حبوبات و کلم،** غذاهایی هستند **که ممکن است** علائم را تشدید نمایند.

۲ ـ خوردن بیش از اندازه **فروکتوز و شیرین‌کننده‌های مصنوعی مثل سوربیتول یا مانیتول** ممکن است موجب **اسهال، دردهای کرامپی و نفخ شوند.**

۳ ـ باید بیماران را از خوردن **رژیم‌های فاقد مواد مغذی منع کرد.**

۴ ـ غذاهای حاوی **FODMAP (غذاهای حاوی الیگوساکارید، دی‌ساکارید، منوساکارید و پلی‌اُل قابل تخمیر)** برای IBS مضر هستند. مصرف FODMAP مثل لاکتوز، فروکتوز یا سوربیتول سبب **تولید گاز و اسهال** می‌شوند. مصرف رژیم غذایی با FODMAP کم موجب کاهش علائم IBS می‌شود، به ویژه در بیماران با تظاهر غالب اسهال که **دچار نفخ و تولید بیش از حد گاز هستند.**

❗ **توجه:** غذاهایی که حاوی FODMAP هستند، عبارتند از: **سیب، گیلاس، مانگو (انبه)، گلابی، هندوانه، هلو، خرمالو، زردآلو، آووکادو، توت سیاه، شلیل، آلو، نخود فرنگی، مارچوبه، کلم بروکلی، پیاز، چغندر، کنگر، شیر، ماست، بستنی، خامه، پنیرهای Soft، حبوبات، عدس، نخود، عسل، سوربیتول، مانیتول، زایلیتول، ایزومالت و مالیتول.**

■ **داروهای افزایش‌دهنده حجم مدفوع:** رژیم غذایی **پرفیبر و مواد حجم دهنده مدفوع مثل سبوس (Bran) یا کلویید هیدروفیل** در درمان IBS استفاده می‌شوند. در مقایسه فرآورده‌های فیبری مختلف، **پسیلیوم (اسپرزه)** نسبت به سبوس اثر مفیدتری در بهبود الگوی مدفوع و درد شکمی داشته و **کمتر** سبب نفخ و اتساع شکم می‌شود. بیشتر متخصصین گوارش تجویز آزمایشی داروهای حجم دهنده مدفوع در مبتلایان به **IBS با یبوست غالب (IBS-C)** را توصیه می‌کنند.

■ **آنتی‌اسپاسمودیک‌ها:** داروهای **آنتی‌کولینرژیک،** کرامپ‌های دردناک ناشی از اسپاسم روده را به صورت موقت کاهش می‌دهند. بهترین روش برخورد با درد پس از خوردن غذا مصرف آنتی‌اسپاسمودیک‌ها **۳۰ دقیقه پیش از هر وعده غذایی** می‌باشد. **دی‌سیکلومین** مناسب‌ترین آنتی‌کولینرژیک است.

■ **داروهای ضداسهال:** **داروهای اپیوئیدی با اثر محیطی** داروهای انتخابی اولیه برای IBS با تظاهر اسهال می‌باشند. هنگامی که **اسهال شدید** است بخصوص در نوع **اسهال بدون درد،** می‌توان از دوز پایین **لوپرامید** به میزان **۲ تا ۴ میلی‌گرم هر ۶-۴ ساعت تا حداکثر ۱۲ گرم در روز** استفاده نمود. با این وجود **تجویز لوپرامید با دوز بالا** می‌تواند موجب **کرامپ شکمی** شود زیرا **انقباضات سگمنتال کولون** را افزایش می‌دهند. داروی ضداسهال دیگری که در IBS به کار می‌رود، **کلستیرامین** است.

■ **داروهای ضدافسردگی:** داروهای ضدافسردگی علاوه بر اثرات بالابرنده خلق، چندین اثر فیزیولوژیک نیز دارند که می‌توانند در سندرم روده تحریک‌پذیر مؤثر باشند.

۱ ـ **ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (ایمی‌پرامین و دزی‌پرامین)** در IBS مؤثر هستند.

۲ ـ در مبتلایان به IBS که اسهال غالب است، **ایمی‌پرامین** بسیار مفید می‌باشد.

۳ ـ **دزی‌پرامین** موجب **کاهش درد و اسهال** در مبتلایان به **IBS** با تظاهر غالب **اسهال** می‌شود.

۴ ـ **پاروکستین** که یک **مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)** است، زمان عبور غذا از دهان تا سکوم را سرعت بخشیده و شاید در مبتلایان با تابلوی غالب **یبوست** مفید باشد.

۵ ـ **سیتالوپرام** از دسته SSRIها بوده و درک دیستانسیون رکتوم را کم کرده و سبب کاهش پاسخ معدی کولونی در افراد سالم می‌شود. در یک مطالعه کوچک نشان داده شد که سیتالوپرام **درد را کاهش می‌دهد** ولی در یک کارآزمایی بالینی تجویز ۲۰mg در روز سیتالوپرام به مدت ۴ هفته در درمان افراد غیرافسرده مبتلا به **IBS فرقی با Placebo نداشت.** لذا اثربخشی SSRIها در درمان IBS احتیاج به تحقیقات بیشتری دارد.

❗ **توجه:** به طور کلی **ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای** در IBS با تظاهر غالب **اسهال و SSRIها** در IBS با تظاهر غالب **یبوست** به کار برده می‌شوند.

■ **درمان ضد نفخ:** به بیماران توصیه می‌شود به **آهستگی غذا بخورند، آدامس نجوند و نوشابه‌های گازدار نخورند.** اجتناب از خوردن غذاهایی که ایجادکننده نفخ هستند، کاهش وزن و مصرف شارکول فعال، روش‌های درمانی بی‌خطر ولی اثبات نشده‌ای هستند. به نکات زیر توجه کنید:

۱ ـ اگر سندرم‌های روده‌ای مثل **IBS یا یبوست** بهبود یابند، نفخ کم می‌شود.

۲ ـ اگر نفخ شکم با **اسهال** توام باشد و بعد از مصرف **لبنیات، میوه تازه، سبزیجات و آب میوه** شدت پیدا کند، **ارزیابی بیشتر یا حذف آزمایشی عوامل مشکوک از رژیم غذایی** اندیکاسیون دارد.

۳ ـ در مبتلایان به IBS با علامت غالب نفخ، **آنتی‌بیوتیک‌ها** ممکن است کمک‌کننده باشد.

۴ ـ **بینو (Beano)** که یک محلول β ـ گلیکوزیداز خوراکی است، **عبور گاز از رکتوم را بدون کاهش نفخ و درد کم می‌کند.**

۵ ـ آنزیم‌های پانکراس موجب **کاهش نفخ، گاز و احساس پری شکم در حین و بعد از مصرف غذاهای پرچرب و پرکالری** می‌شوند.

■ **تغییر فلور روده:** در گروهی از مبتلایان به IBS، تجویز آنتی‌بیوتیک مفید است. **ریفاکسیمین** که یک آنتی‌بیوتیک خوراکی و غیرقابل جذب است بیش از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان IBS به کار برده شده است. ریفاکسیمین با دوز ۵۵۰mg، دو بار در روز موجب بهبود علائم IBS می‌شود. تنها آنتی‌بیوتیکی که اثراتش بر روی علائم IBS بعد از قطع دارو نیز ادامه می‌یابد، **ریفاکسیمین** است. **نئومایسین** با دوز ۵۰۰mg، دوبار در روز به مدت ۱۰ روز نیز در بهبود علائم IBS مؤثر است.

چون تغییر فلور میکروبی کولون در پاتوژنز سندرم روده تحریک‌پذیر نقش دارد، تجویز **پروبیوتیک‌ها** به منظور تغییر در فلور روده به شدت مورد توجه قرار گرفته است. پروبیوتیک‌ها موجب کاهش **درد و نفخ** می‌شوند ولی اثری بر تعداد دفعات اجابت مزاج یا قوام مدفوع ندارند.

■ **آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های رسپتور سروتونین:** آنتاگونیست‌های رسپتور سروتونین جهت درمان مبتلایان به IBS با تظاهر غالب اسهال بررسی گردیده‌اند. سروتونین با اثر بر **رسپتورهای 5HT3** موجب افزایش حساسیت

**جدول ۳-۶. داروهایی که جهت رفع علامت غالب در IBS استفاده می‌شوند**

| علامت | دارو |
|---|---|
| ▣ اسهال | لوپرامید<br>کلستیرامین<br>آلوسترون[1] |
| ▣ یبوست | سبوس پسیلیوم<br>متیل سلولز<br>کاسیم پلی‌کربوفیل<br>شربت لاکتولوز<br>سوربیتول ۷۰٪<br>پلی‌اتیلن گلیکول ۳۳۵۰<br>لوبیپروستون (Amitiza)<br>هیدروکسید منیزیوم<br>لیناکلوتاید |
| ▣ درد شکم | شل‌کننده عضله صاف<br>ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای<br>مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) |
| ▣ گاز و نفخ | رژیم غذایی کم FODMAP<br>پروبیوتیک‌ها<br>ریفاکسیمین |

۱) فقط در آمریکا وجود دارد.

نورون‌های آوران دستگاه GI می‌شوند. **آنتاگونیست‌های رسپتور 5HT3** مثل **آلوسترون** موجب کاهش درک تحریک دردناک احشایی در مبتلایان به IBS می‌شود. همچنین این داروها سبب شل شدن رکتوم، افزایش ظرفیت رکتوم و کندشدن زمان ترانزیت کولون می‌شوند.

**آلوسترون یا Cilansetron** سبب بهبود علائم IBS و کاهش درد و Discomfort شکمی می‌شوند. مصرف این داروها شانس ایجاد یبوست را بالا می‌برند. مهمترین عارضه جانبی آنتاگونیست‌های رسپتور 5HT3 مثل آلوسترون ایجاد **کولیت ایسکمیک** در ۰/۲٪ از افراد است. هم‌اکنون در صورت اخذ رضایت‌نامه از بیمار می‌توان از آلوسترون استفاده کرد (به دلیل عارضه جانبی کولیت ایسکمیک)، به همین علت مصرف آلوسترون به شدت کم شده است.

آگونیست‌های جدید رسپتور 5HT3 مانند **تاگاسرود (Tagaserod)** اثرات پروکینتیک داشته و موجب تقویت حرکات پریستالتیسم روده می‌شوند. **تاگاسرود** در مبتلایان به IBS با تابلوی **یبوست** سبب تسریع حرکات روده و کولون صعودی می‌شود، لذا Discomfort، **یبوست و نفخ** را بهبود می‌بخشد. عارضه جانبی اصلی تاگاسرود، **اسهال** است. به دلیل داشتن **عوارض شدید قلبی ـ عروقی**، تاگاسرود از بازار جمع‌آوری شده است.

**یادآوری: تاگاسرود سبب افزایش حوادث خطرناک قلبی ـ عروقی** می‌شود، لذا از بازار جمع‌آوری گردید.

● **فعال‌کننده‌های کانال کلر: لوبیپروستون** دارویی است که کانال کلر را تحریک کرده و فانکشن روده را بهتر می‌کند. این دارو جهت درمان **یبوست مزمن با یا بدون IBS** به کار می‌رود. عوارض اصلی لوبیپروستون، **تهوع و استفراغ** می‌باشند.

**جدول ۴-۶ طیف شدت بیماری در IBS**

| | خفیف | متوسط | شدید |
|---|---|---|---|
| ▣ علایم بالینی | | | |
| شیوع | ۷۰٪ | ۲۵٪ | ۵٪ |
| ارتباط با فیزیولوژی روده | +++ | ++ | + |
| علائم دایمی | ۰ | + | +++ |
| مشکلات روانی ـ اجتماعی | ۰ | + | +++ |
| ▣ احتیاج به مراقبت‌های بهداشتی | + | ++ | +++ |
| ▣ نوع مرکز درمانی | اولیه | تخصصی | ارجاعی (referal) |

**نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی:** لوبیپروستون (**Lubiopostone**) خوراکی در درمان مبتلایان به **IBS با تظاهر غالب یبوست** به کار برده می‌شود و بسیار مؤثر است. دوز مصرفی این دارو **۸μg دو بار در روز** و به مدت **۳ ماه** است. این دارو، خوب تحمل می‌شود.

▣ **آگونیست گوانیلات سیکلاز-C:** داروی لیناکلوتاید موجب فعال شدن GC-C می‌شود. لیناکلوتاید برای درمان **یبوست** در بیماران مبتلا به **IBS-C (IBS با تظاهر یبوست)** مورد تأیید قرار گرفته است **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

## خلاصه

استراتژی درمان در IBS بستگی به شدت بیماری دارد (جدول ۴-۶).

▣ **مبتلایان به IBS با علائم خفیف:** اکثر مبتلایان به IBS علائم خفیف دارند که معمولاً توسط **پزشکان عمومی** درمان می‌شوند. این بیماران مشکلات سایکوسوشیال کمی داشته یا اصلاً ندارند و اغلب درصدد درمان نیستند. درمان این گروه شامل **آموزش، اطمینان‌بخشی و تغییر رژیم غذایی و Lifestyle** است.

▣ **مبتلایان به IBS با علائم متوسط:** گروه کوچکتری از بیماران علائم متوسطی دارند که معمولاً علائم متناوب و گهگاهی بوده و به تغییرات فیزیولوژیک دستگاه گوارشی مثل تشدید علائم **با خوردن یا استرس و تسکین با اجابت مزاج** بستگی دارد. درمان این گروه شامل داروهای مؤثر بر GI مثل **آنتی‌اسپاسمودیک‌ها، داروهای ضداسهال و داروهای جدید مؤثر بر سروتونین روده** می‌باشند.

۱ـ بیماران با تظاهر غالب **یبوست** را با افزایش مصرف فیبر و تجویز **داروهای اسموتیک (مثل پلی اتیلن گلیکول)** درمان می‌کنند.

۲ـ در یبوست شدید از **لوبیپروستون (فعال‌کننده کانال کلر)** یا **لیناکلوتاید (آگونیست GC-C)** استفاده می‌شود.

۳ـ در بیمارانی که علائم غالب آنها **گاز و نفخ** است، **رژیم غذایی با FODMAP کم** می‌تواند علائم را به طرز قابل توجهی کم کند.

▣ **مبتلایان به IBS با علائم شدید:** درصد اندکی از مبتلایان به IBS علایم شدید و مقاوم دارند. این گروه غالباً در **مراکز Referal** مشاهده شده و اغلب، درد و مشکلات سایکوسوشیال پایداری دارند. این بیماران با **داروهای ضدافسردگی و سایر درمان‌های سایکولوژیک** درمان می‌گردند.

**مثال:** خانم ۲۲ ساله‌ای با **درد شکم** برای مدت **۶ ماه** به شما مراجعه کرده است. درد بیمار در ناحیه هیپوگاستر بوده و با **دفع مدفوع** بهبود می‌یابد. مدفوع آبکی، حاوی بلغم و فاقد خون می‌باشد. همزمان با درد، قوام مدفوع تغییر می‌یابد. CBC، آزمایش مدفوع و رکتوسیگموئیدوسکوپی وی **نرمال** است.

مناسب‌ترین اقدام درمانی کدام است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)*

الف) درمان با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای

ب) درمان با استروئید خوراکی یا تنقیه‌ای

ج) رژیم غذایی فاقد گلوتن

د) شروع درمان با مترونیدازول خوراکی

ب ج د

**مثال:** خانم ۳۵ ساله‌ای از ۲ سال پیش با شکایت از دردهای زیر شکم و نفخ و اتساع شکم که در موقع درد با شل شدن مدفوع و افزایش اجابت مزاج همراه است، مراجعه نموده است. سابقه‌ای از یبوست، کاهش وزن، خونریزی از مقعد و تب ندارد. در آزمایشات CBC، CRP، ESR و آزمایش مدفوع چند بار طبیعی بوده است. تمام درمان‌های زیر را برای وی تجویز می‌کنید بجز؟

*(ارتقاء دانشگاه تهران ـ تیر ۸۸)*

الف) Loperamide
ب) Lubiprostone
ج) Amitryptilin
د) Cholestyramin

الف ج د

**مثال:** خانم ۲۵ ساله از ۲ سال قبل دچار درد تحتانی شکم به خصوص در هنگام صبح می‌باشد که با اجابت مزاج بهبود می‌یابد. اغلب اوقات مدفوع نرم توأم با دفع موکوس می‌باشد. وی سابقه دفع خون، تب، کاهش وزن ندارد. معاینه فیزیکی طبیعی است. آزمایشات روتین، تست آنتی‌آندومیزیال و آزمایش مستقیم مدفوع در چند نوبت طبیعی بوده است. آندوسکوپی فوقانی و کولونوسکوپی فوقانی و کولونوسکوپی با بیوپسی و ترانزیت روده باریک طبیعی است. تجویز تمام داروهای زیر جهت بیمار بلامانع است، بجز:

*(بورد داخلی ـ شهریور ۹۰)*

الف) لوپرامید
ب) تگاسرود
ج) دزیپرامین
د) کلستیرامین

الف ج د

**مثال:** خانم ۲۸ ساله‌ای از ۲ سال پیش به دلیل نفخ شکم، دفع گاز، سنگینی و درد زیر شکم که با اجابت مزاج بهتر می‌شود، مراجعه نموده است. شکایتی از کاهش وزن و خونریزی گوارشی ندارد. در بررسی‌های انجام شده CBC و ESR و Stool exam و سیگموئیدوسکوپی بیمار یافته‌ای گزارش نشده است. کدام اقدام را برای بیمار مناسب‌تر می‌دانید؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) کولونوسکوپی توتال
ب) رادیوگرافی روده باریک
ج) آندوسکوپی فوقانی
د) درمان علامتی + ضدافسردگی Low dose

الف ب ج

**مثال:** بیمار خانم ۳۷ ساله‌ای است که با درد زیر شکم و اسهال خفیف از ۶ ماه قبل مراجعه نموده است. درد بیمار با مدفوع کردن بهتر می‌شود. کاهش وزن، خون در مدفوع، درد شبانه را متذکر نیست. کلیه آزمایش‌ها، کولونوسکوپی و نمونه‌برداری در حد طبیعی است. کدام داروی زیر را توصیه می‌کنید؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۵)*

الف) Imipramine
ب) Lubiprostone
ج) Linaclotide
د) Paroxitine

ب ج د

**مثال:** در درمان دارویی بیماران سندروم روده تحریک‌پذیر، تجویز کدامیک نادرست است؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۵)*

الف) Psylium در بیماران IBS-Constipation

ب) Amitryptiline در بیماران IBS-Pain

ج) Linaclotide در بیماران IBS-Diarrhea

د) Lubiproston در بیماران IBS-Constipation

الف ب د



## یادم باشد که:

۱ـ سندرم روده تحریک‌پذیر با **درد یا Discomfort شکمی** تظاهر می‌یابد که این علائم با **اجابت مزاج بهتر شده** یا اینکه همراه با **تغییر در دفعات یا قوام مدفوع (اسهال یا یبوست)** می‌باشد. این بیماری در زنان شایع‌تر است.

۲ـ سندرم روده تحریک‌پذیر ممکن است **با عفونت‌های گوارشی** شعله‌ور شود به این نوع، **IBS بعد از عفونت** گفته می‌شود. IBS بعد از عفونت در **خانم‌ها و جوانان** شایع‌تر است.

۳ـ **سن بالاتر از ۶۰ سال** اثر محافظتی در مقابل **IBS بعد از عفونت** دارد؛ در صورتی که **درمان با آنتی‌بیوتیک باعث افزایش ریسک** IBS بعد از عفونت می‌شود.

۴ـ باکتری‌هایی که در **IBS بعد از عفونت** نقش دارند، عبارتند از **کامپیلوباکتر، سالمونلا و شیگلا**. مبتلایان به عفونت **کامپیلوباکتر توکسین مثبت** بیشتر احتمال دارد به **IBS بعد از عفونت** دچار شوند.

۵ـ در مبتلایان به IBS که **بیشتر از ۴۰ سال** دارند حتماً باید **کولونوسکوپی** انجام شود.

۶ـ در بیمارانی که IBS آنها علامت غالبش **اسهال و افزایش گاز** است، باید **کمبود لاکتاز** در آنها به کمک **تست تنفسی هیدروژن** یا **تجویز رژیم فاقد لاکتوز به مدت ۳ هفته** Rule out شود.

۷ـ بعضی از بیماران مبتلا به IBS با تظاهر غالب اسهال (IBS-D) ممکن است دچار **اسپروی سلیاک** باشند. اگر شیوع سلیاک بیشتر از ۱٪ باشد، انجام **تست سرولوژی** برای تشخیص سلیاک **منطقی** و اگر شیوع آن بیشتر از ۸٪ **الزامی** خواهد بود.

۸ـ یافته‌های آزمایشگاهی که بر علیه IBS هستند، عبارتند از: ۱ـ **آنمی**. ۲ـ **ESR بالا**. ۳ـ **وجود لکوسیت یا خون در مدفوع**. ۴ـ **حجم مدفوع بیشتر از ۲۰۰ تا ۳۰۰ سی‌سی در روز**

۹ـ **تگاسرود** به علت عوارض قلبی ـ عروقی دیگر برای درمان IBS دیگر به کار برده نمی‌شود.

۱۰ـ **لوبیپروستون** در درمان IBS با تظاهر غالب **یبوست** به کار برده می‌شود.

۱۱ـ **لیناکلوتاید** که یک **آگونیست GC-C** است در درمان **یبوست** در بیماران مبتلا به **IBS-C** مورد تأیید قرار گرفته است.

# ۷ بیماری‌های التهابی روده

سیسیل ۲۰۱۶

## آنالیز آماری فصل ۷

✧ درصد سوالات فصل ۷ در ۱۹ سال اخیر: ۶/۵٪

✧ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱- افتراق کولیت اولسرو از کرون به کمک جدول ۲-۷، ۲- تظاهرات خارج روده‌ای IBD، ۳- پیگیری جهت ابتلا به کانسر به‌ویژه در کولیت اولسرو با کولونوسکوپی، ۴- درمان

## تعریف و اپیدمیولوژی

▣ **تعریف:** بیماری‌های التهابی روده (IBD) شامل **دو بیماری زیر هستند:**

**۱- کولیت اولسرو**

**۲- بیماری کرون**

▣ **اپیدمیولوژی:** اگرچه بیماری التهابی روده در بعضی از **نژادها** شایع‌تر است؛ ولی در **هر نژاد و قومی** مشاهده گردیده است. بروز بیماری‌های التهابی روده دو پیک سنی دارد. پیک اول، بین **دهه دوم و چهارم** زندگی است. در حالی که پیک دوم در حوالی **دهه ششم** می‌باشد. **هردو جنس به یک میزان** به IBD مبتلا می‌شوند. **یهودیان اشکنازی** در مقایسه با غیریهودی‌ها، ۸-۲ برابر بیشتر در معرض این بیماری‌ها هستند.

❗ **توجه:** در چند دهه گذشته، میزان بروز کولیت اولسرو **تغییر نکرده است** ولی میزان بروز کرون به تدریج **افزایش** یافته است.

❗ **توجه:** میزان بروز و شیوع IBD، تحت تاثیر **عوامل محیطی و ژنتیکی** می‌باشد.

## اتیولوژی

علت بیماری‌های التهابی روده **نامشخص** است ولی ترکیبی از **عوامل ژنتیک، ایمونولوژیک، عفونت و عوامل محیطی** در ایجاد آن نقش دارند. همچنین براساس تحقیقات اخیر بین **میکروبیوم انسانی و اختلال عملکرد سیستم ایمنی** در مبتلایان به IBD رابطه‌ای وجود دارد.

▣ **فاکتورهای ژنتیک:** تقریباً ۲۰-۵٪ از مبتلایان به IBD، **اقوام درجه یک مبتلا** دارند. شانس ابتلا به IBD در بستگان درجه اول **۱۵-۱۰ برابر** افزایش می‌یابد. **سابقه مثبت خانوادگی** در **بیماری کرون** بیشتر از کولیت اولسرو می‌باشد به همین علت می‌توان گفت که **فاکتورهای ژنتیکی** در بروز **بیماری کرون** نقش بیشتری دارند. بیماری‌های التهابی روده، **پلی‌ژنیک** هستند. ژن‌هایی که در ایجاد IBD نقش دارند به صورت زیر دسته‌بندی گردیده‌اند:

۱- پلی‌مورفیسم در **ژن NOD-2** (که نام دیگر آن **CARD-15** است و بر روی **کروموزوم ۱۶** قرار دارد) **اولین** ریسک فاکتور قطعی ژنتیکی برای **بیماری کرون** است. موتاسیون‌های هموزیگوت در **ژن NOD-2** احتمال ابتلا به **کرون** را ۲۰ برابر افزایش می‌دهند. نقص در پروتئین NOD-2 موجب **پاسخ ایمنی غیرطبیعی روده در مقابل دیواره سلولی باکتری‌ها** می‌شود.

۲- ژن‌های دیگری که با بیماری کرون ارتباط دارند، عبارتند از **ATG16L1، IRGM و LRRK**. این ژن‌ها **اتوفاژی** را تنظیم می‌کنند.

۳- ژن‌هایی که بر روی مسیر رسپتورهای **IL-17 و IL-23** موثر هستند، ریسک هر دو بیماری کولیت اولسرو و کرون را بالا می‌برند.

▣ **فاکتورهای ایمونولوژیک:** IBD به علت **واکنش بیش از حد سیستم ایمنی** به باکتری‌های روده‌ای یا میکروبیوم انسانی در افراد مستعد از نظر ژنتیکی می‌باشد. به عبارت دیگر در IBD، **تعادل هوموستاتیک** به هم می‌خورد و فعالیت سیستم ایمنی افزایش می‌یابد. فاکتورهای ایمونولوژیکی که در بیماری‌های التهابی روده نقش دارند را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

۱- در بیماری کرون فعالیت بیش از حد **T-Helper نوع CD4 (TH1)** نسبت به فلور باکتریایی روده مشاهده می‌گردد. به همین دلیل سیتوکین‌های مترشحه از TH1 شامل **اینترفرون گاما، IL-12، IL-2 و TNF-α** افزایش می‌یابند.

۲- در کولیت اولسرو **IL-5 و IL-13** افزایش می‌یابد که بیشتر با پاسخ **TH2** ارتباط دارند.

۳- هم اکنون مسیرهایی به غیر از TH1 /TH2 نیز در پاتوژنز IBD شناسایی گردیده‌اند. به عنوان مثال **IL-23** موجب ترشح **IL-17** می‌شود. میزان **IL-17** هم در کرون و کولیت اولسرو بالا می‌رود.

▣ **عوامل محیطی:** عوامل محیطی در پاتوژنز IBD نقش دارند، چرا که بیماری‌های التهابی در **کشورهای صنعتی** شایع‌تر هستند و میزان شیوع آن در **کشورهای در حال صنعتی شدن** رو به افزایش است.

● **بهداشت:** **رعایت نکردن بهداشت، آلودگی غذا و زندگی در مناطق پرجمعیت** شانس ابتلا به **عفونت‌های کرمی** را بالا می‌برند. این عفونت‌ها با افزایش تولید **IL-10 و Transforming growth factor β** موجب **پیشگیری از التهاب روده** می‌شوند.

● **سیگار:** تنها فاکتور محیطی شناخته شده که به وضوح با بیماری التهابی روده همراهی دارد، **سیگار** است. سیگار نقش **محافظتی** در مقابل **کولیت اولسرو** دارد؛ در صورتی که بیماران سیگاری مبتلا به **کرون** در مقایسه با مبتلایان غیرسیگاری، **بیماری شدیدتری** دارند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **تغذیه:** **عوامل غذایی** تشدیدکننده بیماری التهابی روده تاکنون شناخته نشده‌اند؛ اما **تغذیه المنتال و انحراف جریان مدفوع** می‌تواند عود التهاب در بیماری کرون را کاهش دهد.

## پاتولوژی

بیوپسی مخاطی در IBD نشان‌دهنده **التهاب حاد و مزمن** به همراه **انفیلتراسیون پلاسماسل‌ها، نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها، زخم‌های ناحیه‌ای، برهم‌خوردن کریپت‌ها و آبسه‌های کریپتی** می‌باشند.

۱- در بیماری کرون، **التهاب تمام جداری (ترانس مورال)** بوده و **منطقه‌ای** را درگیر می‌کند. در ۲۵ تا ۳۰٪ مبتلایان به کرون **«گرانولوم»** یافت می‌شود ولی

در کولیت اولسرو، گرانولوم وجود ندارد.

**۲- گرانولوم‌ها** اگر چه به تشخیص **کرون** کمک می‌کنند ولی یک یافته تشخیصی نمی‌باشند، چرا که در بیماری‌های دیگری مانند **بیماری بهجت، سل و عفونت یرسینیایی و لنفوم** هم مشاهده می‌گردند.

## تظاهرات روده‌ای کولیت اولسرو

این بیماری با **التهاب مزمن سطح مخاط رکتوم (پروکتیت)** مشخص می‌شود و به سمت پروگزیمال روده بزرگ به **شکل پیوسته** گسترش می‌یابد. علائم اولیه کولیت اولسرو در اکثر مبتلایان به صورت **اسهال، درد شکم، فوریت در دفع مدفوع، خونریزی رکتال و دفع موکوس از رکتوم** می‌باشد. تقریباً ۵۰-۴۰٪ بیماران فقط **پروکتیت یا پروکتوسیگموئیدیت** دارند. ۴۰-۳۰٪ مبتلایان، **بیماری گسترش‌یابنده به خم طحالی** و ۲۵-۲۰٪ باقیمانده، **پان‌کولیت** دارند.

▣ **سیر بالینی:** سیر بالینی تیپیک به شکل مزمن و با **عودهای متناوب (Exacerbations)** می‌باشد که با **دوره‌های Remission** دنبال می‌شود. علائم بدترشدن سیر بالینی کولیت اولسرو شامل **درد شکم، دهیدراتاسیون، تب و تاکی‌کاردی** می‌باشند.

▣ **ارزیابی شدت بیماری:** جهت ارزیابی شدت کولیت اولسرو علائمی از قبیل **تکرار اجابت مزاج، تب، افزایش تعداد ضربان قلب، وجود خون در مدفوع، آنمی و افزایش ESR یا CRP** مورد بررسی قرار می‌گیرند. علت ایجاد آنمی در کولیت اولسرو از دست دادن مزمن خون از مخاط روده و سرکوب مغز استخوان به دلیل التهاب می‌باشد.

▣ **مگاکولون توکسیک (۱۰۰٪ امتحانی):** با **دیلاتاسیون واضح روده بزرگ** به همراه **تب، درد شکمی، دهیدراتاسیون، تاکی‌کاردی و اسهال خونی** مشخص می‌گردد. در **عکس ساده شکم این بیماران کولون متسع پرشده با گاز** دیده می‌شود. مگاکولون توکسیک می‌تواند موجب **پرفوراسیون روده** شود.

▣ **پرفوراسیون روده:** پرفوراسیون روده در جریان کولیت اولسرو در دو گروه از بیماران دیده می‌شود:

**۱- مبتلایان به مگاکولون توکسیک**

**۲- مبتلایان به کولیت شدید یا فولمینانت به ویژه کسانی که کورتیکواستروئید مصرف می‌کنند.**

**مثال** بیمار آقای ۱۸ ساله از ۳ ماه قبل دچار دل‌پیچه و اسهال به همراه دفع **خون روشن از رکتوم** بوده است. در کولونوسکوپی انجام شده در روده بزرگ از رکتوم تا خم طحالی به طور **یکنواخت** قرمز، ادماتو و شکننده بوده است ولی از آن به بعد مخاط روده بیمار حتی در ترمینال ایلئوم، **طبیعی** بوده است. کدام تشخیص برای بیمار محتمل‌تر می‌باشد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) کرون
ب) کولیت اولسرو
ج) سندرم روده تحریک‌پذیر
د) دیورتیکولیت

الف | ب | ج | د

**مثال** مرد ۴۴ ساله از ۸ سال قبل به دلیل کولیت اولسرو تحت درمان بوده است. اخیراً دچار **رکتوراژی** شده و پزشک وی توصیه به انجام کولونوسکوپی نموده است. در حین آماده سازی، دچار **درد شدید شکم، تب، اسهال خونی و دهیدراتاسیون** گردیده است:

PR: 110/min, BP: 90/60 mmHg



شکل ۱-۷. مگاکولون توکسیک

Hb: 8 g/dL, WBC: 15000/mm3

Na: 148 mEq/L, K: 3.1 mEq/L

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) کانسر کولون
ب) عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل
ج) عفونت با سیتومگالوویروس
د) مگاکولون توکسیک

الف | ب | ج | د

## تظاهرات روده‌ای بیماری کرون

▣ **مناطق درگیر:** تظاهرات بالینی بیماری کرون به منطقه درگیر دستگاه گوارش و نوع التهاب بستگی دارد. بیماری کرون ممکن است هر قسمتی از دستگاه GI را مبتلا سازد.

۱- بیشترین محل گرفتاری، **ایلئوسکال** است (۴۰٪)

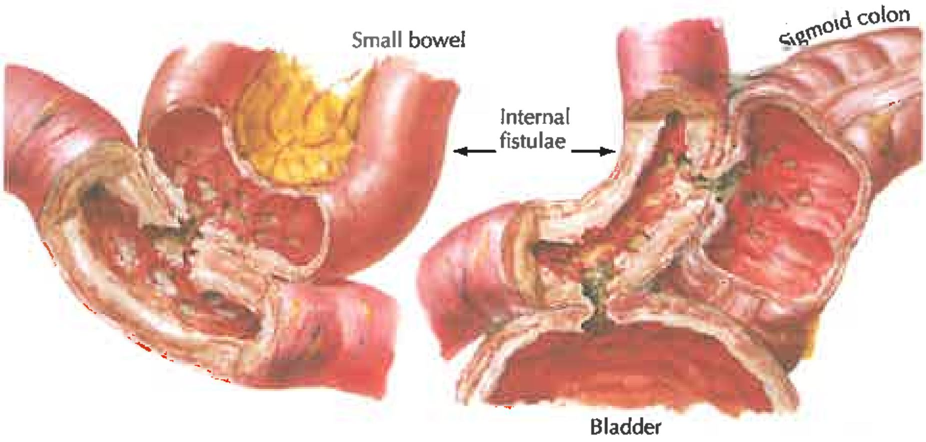
۲- بیماری محدود به روده باریک (۳۰٪)

۳- بیماری محدود به روده بزرگ (۲۵٪)

۴- سایر موارد نادر که ممکن است مری، معده و دئودنوم را گرفتار نمایند (۵٪)

▣ **علائم بالینی:** بیماری کرون اغلب با **درد RLQ شکم، تب، کاهش وزن**، اسهال و گاهاً یک توده قابل **لمس التهابی** تظاهر می‌یابد. هماتوشزی (اسهال خونی) در کرون نسبت به کولیت اولسرو نادرتر است. در کودکان ممکن است **تاخیر رشد (FTT)** تنها یافته بالینی کرون باشد. بیماری کرون، اغلب ماه‌ها یا سال‌ها قبل از تشخیص بالینی بیماری وجود دارد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** یکی از یافته‌هایی که کمک بسیار قابل توجهی جهت افتراق کولیت اولسرو از کرون می‌نماید این مطلب مهم است که کولیت اولسرو موجب **اسهال خونی (هماتوشزی)** می‌شود ولی در بیماری کرون، **اسهال غیرخونی** می‌باشد.




**شکل ۲-۷. فیستول روده به روده و فیستول روده به مثانه در جریان بیماری کرون**

**■ تظاهرات اختصاصی بیماری کرون**

● **فیستول:** برخلاف کولیت اولسرو، التهاب در بیماری کرون **تمام جداری (ترانس موران)** است. لذا می‌تواند سبب **میکروپرفوراسیون** و **فیستول** شود. فیستول‌های مختلف عبارتند از (**شکل ۲-۷**):

۱- فیستول بین قسمت‌های مختلف روده (انتروانتریک یا انتروکولیک)

۲- فیستول بین روده و پوست (فیستول Enterocutaneous)

۳- فیستول بین روده و مثانه (فیستول Enterovesicular)

۴- فیستول بین رکتوم و واژن (فیستول رکتوواژینال)

● **بیماری‌های اطراف مقعد (پری آنال):** ۴۰-۳۰٪ مبتلایان به بیماری کرون دچار گرفتاری‌های ناتوان‌کننده پری‌آنال از جمله **فیشر، فیستول و آبسه** می‌شوند (**شکل ۳-۷ و ۴-۷**).

● **فیبروز و تنگی:** التهاب مزمن می‌تواند موجب فیبروز و تنگی گردد. فیبروز و تنگی می‌تواند سبب **انسداد نسبی یا کامل روده** شوند. در این وضعیت بیمار دچار **درد شکمی، دیستانسیون، تهوع و استفراغ** می‌شود. تنگی‌ها می‌توانند موجب استاز گردیده و لذا **Bacterial overgrowth** ایجاد می‌شود.

● **سوءجذب:** درگیری وسیع مخاط ایلئوم ممکن است موجب **سوءجذب ویتامین B12** و لذا **آنمی آپلاستیک و علائم نورولوژیک** ایجاد می‌گردد. سوءجذب نمک‌های صفراوی باعث **اسهال** می‌شود. کاهش نمک‌های صفراوی منجر به ایجاد **سنگ‌های صفراوی** می‌گردد. متعاقب سوءجذب ژنرالیزه، **کاهش وزن** رخ می‌دهد.

● **سنگ‌های ادراری:** سوءجذب مزمن چربی سبب اتصال اسیدهای چرب آزاد به کلسیم می‌شود، در نتیجه جذب اگزالات بالا می‌رود. افزایش جذب اگزالات سبب افزایش ریسک **سنگ‌های کلسیم اگزالات** می‌شوند. بیمارانی که **ایلئوستومی** شده‌اند یا **اسهال مزمن** دارند، در معرض خطر **سنگ‌های اسیداوریکی** می‌باشند.

**یادآوری:** بیماری کرون شانس ایجاد سنگ‌های **اگزالاتی** را بالا می‌برند.

**مثال** بیماری به علت اسهال مزمن با تیپ التهابی تحت کولونوسکوپی قرار گرفته است. به علت مشاهده ضایعات مخاطی در دریچه ایلئوسکال و ترمینال ایلئوم تحت بیوپسی قرار می‌گیرد و در پاتولوژی **گرانولوم غیرپنیری** گزارش شده است. همه موارد زیر از عوارض این بیماری می‌باشد، بجز:

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) تنگی در روده باریک
ب) خونریزی گوارشی تحتانی شدید
ج) فیستول‌های پری آنال
د) سوءجذب

الف ■ ج د

## تظاهرات خارج روده‌ای

**■ مقدمه:** اگرچه کولیت اولسرو و بیماری کرون غالباً روده را درگیر می‌نمایند، اما می‌توانند موجب علائم التهابی در سایر ارگان‌ها نیز بشوند. تظاهرات خارج روده‌ای می‌توانند مستقل یا همراه با گرفتاری کولون ایجاد شوند. در بعضی از موارد درمان آنها سخت‌تر از بیماری روده‌ای می‌باشد.

**■ آرتریت:** آرتریت، شایع‌ترین تظاهر خارج روده‌ای است که در ۵ تا ۹۰٪ موارد مشاهده می‌گردد. آرتریت به دو نوع وجود دارد:

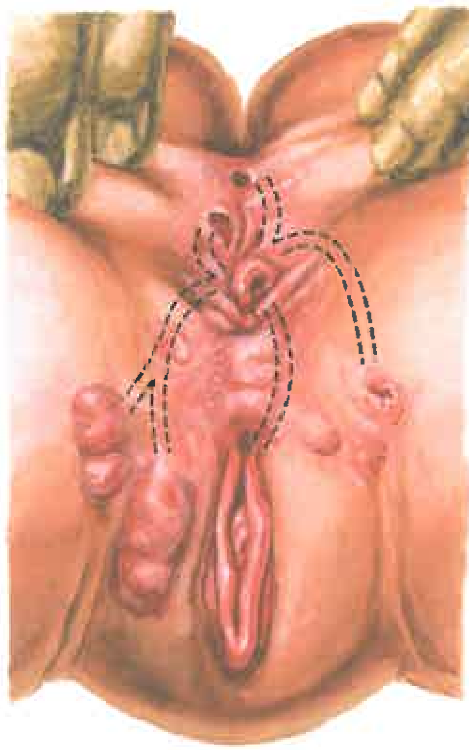
● **آرتریت محیطی:** نوع اول، آرتریت محیطی نام دارد که در **مفاصل بزرگ** و به شکل **غیرقرینه (Asymmetrical)** دیده می‌شود. آرتریت محیطی، **سرونگاتیو، اولیگوآرتیکولر و بدون دفورمیتی** بوده و می‌تواند **زانو، هیپ، مچ دست، آرنج و مچ پا** را درگیر کند. آرتروپاتی محیطی اغلب به موازات درگیری روده‌ای وجود دارد (**آرتریت کولیتیک**) و معمولاً فقط چند هفته تداوم دارد.

● **آرتریت محوری:** **نوع دوم** آرتریت، **آرتریت محوری (Axial)** است و فعالیت آن موازی با **بیماری روده‌ای نیست**. این آرتریت شامل **ساکروایلئیت و یا اسپوندیلیت آنکیلوزان** می‌باشد.

**نکته:** ۱۰-۵٪ از مبتلایان به IBD با **اسپوندیلیت آنکیلوزان** مراجعه می‌کنند که با **کمردرد و خشکی کمر** بروز می‌نمایند. درد این بیماران در طول شب، صبح یا **متعاقب بی‌فعالیتی (Inactivity)** بدتر می‌شود.

**نکته:** **ساکروایلئیت تنها (بدون اسپوندیلیت آنکیلوزان) در IBD شایع‌تر می‌باشد (در حدود ۲۰٪ مبتلایان).**

**■ عوارض کبدی:** **درگیری** کبدی در بیماری‌های التهابی روده شامل گرفتاری هر دو سیستم **داخل کبدی و مجاری صفراوی** است. بیماری داخل کبدی در IBD به صورت **کبد چرب، پری‌کلانژیت، هپاتیت مزمن فعال و سیروز** است. شایع‌ترین شکل درگیری کبدی در IBD، **پری‌کلانژیت (کلانژیت اسکلروزان مجاری کوچک)** است که اغلب **بدون علامت** می‌باشد و فقط



**شکل ۳-۷.** بیماری پری‌آنال در جریان کرون. فیستول‌های متعدد، آبسه‌ها، زخم، فیشر در مناطق غیرمعمول پری‌آنال



**شکل ۴-۷.** فیستول‌های متعدد پری‌آنال در بیماری کرون

با اختلالاتی در تست‌های آزمایشگاهی مانند **افزایش آلکالن فسفاتاز و گاماگلوتامیل ترانس‌پپتیداز** و نیز **اختلالات هیستولوژیک نظیر التهاب سیستم پورت و دژنراسیون مجاری صفراوی** بروز می‌یابد. این اختلال ممکن است به **سمت سیروز پیشرفت** نماید.

■ **درگیری مجاری صفراوی:** در بیماری‌های التهابی روده، گرفتاری مجاری صفراوی به شکل **سنگ صفراوی و کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)** بروز می‌کند.

● **کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC):** یک بیماری کبدی کلستاتیک مزمن است که با **فیبروز مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** مشخص می‌شود. بیماری در ۲-۴٪ از مبتلایان به **کولیت اولسرو** دیده می‌شود اما شیوع آن در کرون کمتر است. حدود ۷۰٪ از مبتلایان به PSC، **کولیت اولسرو** دارند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** درمان IBD **به روش دارویی یا جراحی، روند PSC را تغییر نمی‌دهد**. بیشتر این بیماران به **سمت سیروز پیشرفت می‌کنند** مگر این که **پیوند کبد** صورت گیرد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

■ **تظاهرات پوستی:** ۳ عارضه پوستی IBD عبارتند از: **پیودرما گانگرنوزوم، اریتم ندوزوم و سندرم Sweet**.

● **پیودرما گانگرنوزوم:** در ۵٪ مبتلایان دیده می‌شود و به صورت **زخم مجزا با قاعده نکروتیک** بروز می‌کند. این عارضه معمولاً **در پاها** رخ می‌دهد. **پیودرما گانگرنوزوم در ۵۰٪ موارد فعالیت موازی با فعالیت IBD دارد**. درمان پیودرما گانگرنوزوم شامل **تجویز استروئیدهای سیستمیک یا داخل ضایعه‌ای** می‌باشد. **داپسون، سیکلوسپورین و داروهای anti-TNF** نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند.

● **اریتم ندوزوم:** در ۱۰٪ بیماران و اغلب در مبتلایان به **آرتروپاتی محیطی** روی می‌دهد. تظاهر بیماری به صورت **ندول‌های برجسته و تندر** است که اغلب **روی سطح قدامی تیبیا** ظاهر می‌شود. **بیماری بدون ایجاد اسکار بهبود می‌یابد و به درمان بیماری زمینه‌ای روده پاسخ می‌دهد.**

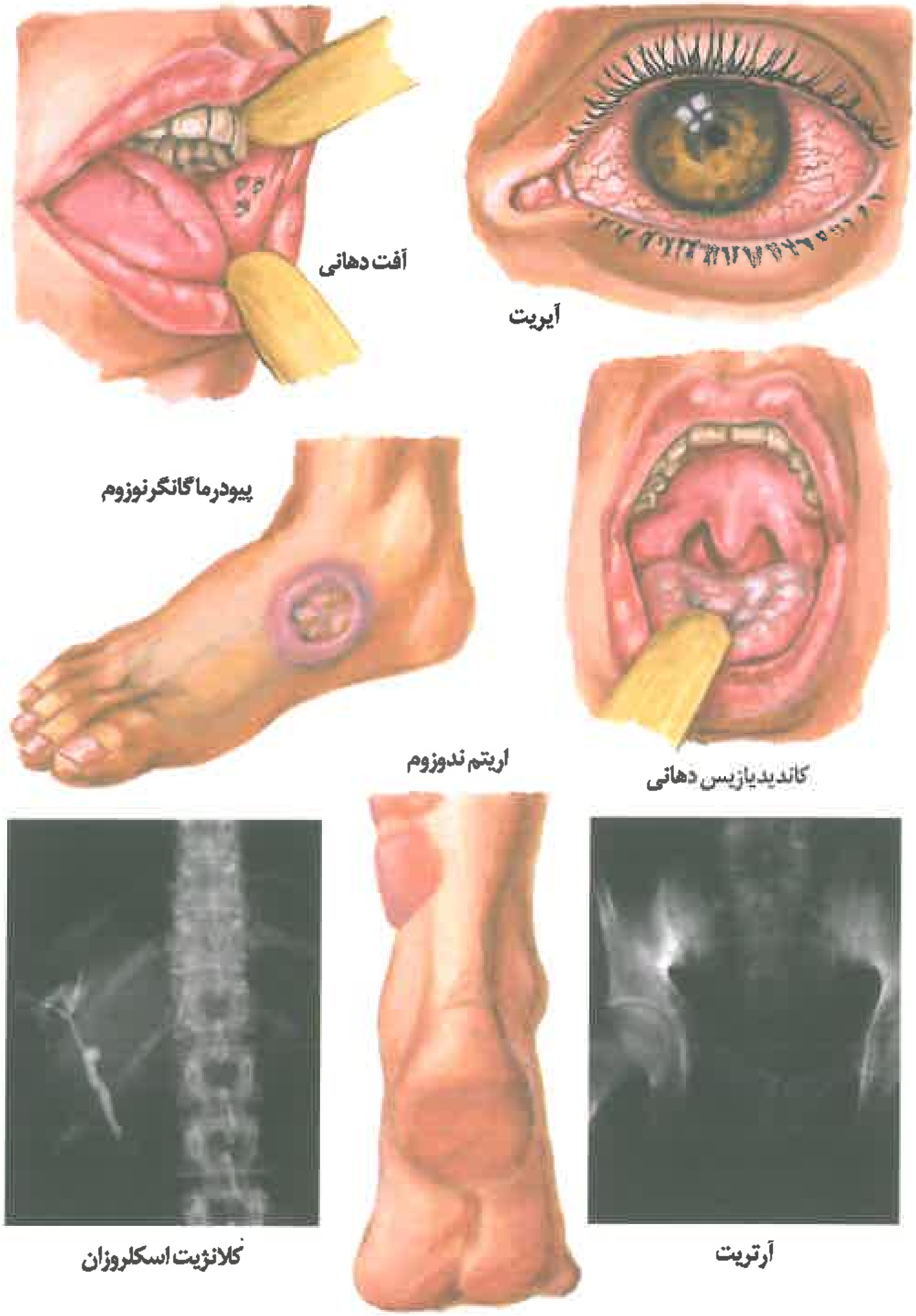
● **سندرم Sweet:** تظاهر پوستی کمتر شایع IBD می‌باشد. این سندرم **با آغاز ناگهانی تب، لکوسیتوز و پاپول‌ها و پلاک‌های تندر، اریتماتو و با حدود مشخص** تظاهر می‌یابد. در گزارش لام پاتولوژی این پاپول‌ها و پلاک‌ها، **انفیلتراسیون متراکم نوتروفیلی** گزارش می‌شود.

**توجه:** نام دیگر سندرم Sweet، **«درماتوز نوتروفیلیک حاد تب‌دار»** می‌باشد.

■ **یووئیت و اپی‌اسکلریت (۵-۱٪ موارد):** یووئیت و اپی‌اسکلریت تظاهرات چشمی بیماری‌های التهابی روده هستند. یووئیت یا آیریت، ضایعه التهابی اتاق قدامی است و **با تاری دید، ترس از نور (فتوفوبی)، سردرد و پرخونی ملتحمه** تظاهر می‌یابد. درمان شامل **استفاده موضعی از استروئید و آتروپین**

**جدول ۱-۷. تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده**

| |
|---|
| ■ **پوست** |
| پیودرما گانگرنوزوم |
| اریتم ندوزوم |
| سندرم Sweet |
| ■ **کبدی - صفراوی** |
| کلانژیت اسکلروزان اولیه |
| سنگ صفراوی |
| هپاتیت اتوایمیون |
| ■ **عضلانی - اسکلتی** |
| آرتریت سرونگاتیو |
| اسپوندیلیت آنکیلوزان |
| ساکروایلئیت |
| ■ **چشمی** |
| یووئیت |
| اپی‌اسکلریت |
| ■ **متفرقه** |
| افزایش انعقادپذیری |
| آنمی همولیتیک اتوایمیون |
| آمیلوئیدوز |




شکل ۵-۷. تظاهرات خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده (IBD)

است. **اپی‌اسکلریت** نسبت به یووئیت خطر کمتری دارد و با سوزش چشم و پرخونی اسکلرا بروز می‌کند و به کمک **استروئید موضعی** درمان می‌شود.

## تشخیص

**تشخیص** بیماری‌های التهابی روده براساس مجموعه‌ای از **علائم بالینی**، **تست‌های آزمایشگاهی**، **یافته‌های آندوسکوپیک**، **رادیوگرافیک** و **هیستولوژیک** می‌باشد.

■ **یافته‌های آزمایشگاهی:** در بیماری‌های التهابی روده، تست‌های آزمایشگاهی اختصاصی نیستند و به طور معمول بیانگر **التهاب (لکوسیتوز)** و یا **آنمی** می‌باشند.

**۱- آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضدنوتروفیلی اطراف هسته‌ای (p-ANCA)** در ۷۰٪ از مبتلایان به کولیت اولسرو مثبت است در حالی که در بیماری کرون به ندرت مثبت می‌شود. اما **آنتی‌بادی‌های ضدساکارومایسس سرویزیا (ASCA)**



**شکل ۶-۷.** پولیپ کاذب در کولونوسکوپی کولیت اولسرو



**شکل ۷-۷. کولیت اولسرو در نمای آندوسکوپیک. توجه کنید** در این بیماری **هوستراهای** کولون از بین رفته است و زخم‌های سطحی متعددی دیده می‌شود.

که در کرون شایع‌تر است، به ندرت در کولیت اولسرو مثبت می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- مارکرهای دیگری مثل **anti-OmpC** (پورین C غشای خارجی E-Coli) و آنتی‌بادی برعلیه فلاژل باکتریایی مثل **CBirl**، **Flax** و **A4-Fla2** حساسیت و اختصاصی بودن تست‌های سرولوژیک را بالا برده است.

▣ **یافته‌های کولونوسکوپیک در کولیت اولسرو:** یافته‌های کولونوسکوپیک در کولیت اولسرو شامل مخاط گرانولر، کاهش مشخصات عروق خونی، کاهش انعکاس مخاطی اگزودا و زخم‌های سطحی است. در موارد شدیدتر بیماری، مخاط شکننده با زخم‌های عمقی‌تر وجود دارد. مبتلایان به بیماری طول کشیده، **پولیپ کاذب**[1] دارند (**شکل ۶-۷ و ۷-۷**).

▣ **یافته‌های آندوسکوپیک در کرون:** در آندوسکوپی بیماری کرون، اولسراسیون آفتی، اولسرهای عمیق خطی یا اقماری، ادم، اریتم، اگزودا و **شکنندگی مخاطی با نواحی بینابینی سالم (Skip lesions)** قابل مشاهده است.

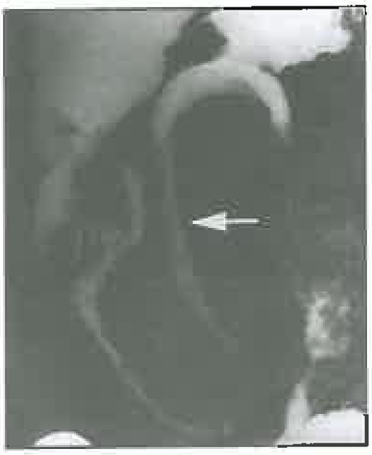
▣ **مطالعات تصویربرداری:** در بیماری کرون حساس‌ترین تست برای تشخیص بیماری روده کوچک **آندوسکوپی ویدیوکپسولی** است. اروزیون‌های **کوچک**، زخم‌های مخاطی و تنگی‌ها را به بهترین نحو می‌توان با آندوسکوپی **ویدیوکپسولی** مشاهده نمود.

در رادیوگرافی روده کوچک به روش سنتی قسمت ادماتو روده در کنار

1- Pseudopolyps



**شکل ۸-۷.** نمای سنگفرشی (Cobblestoning) در بیماری کرون کولون



**شکل ۹-۷.** Small bowel follow-through در بیمار مبتلا به کرون کولون. یک تنگی بلند را در ناحیه ایلئوم ترمینال نشان می‌دهد. همچنین نمای Cobblestone با پیکان نمایش داده شده است.

قسمت‌های سالم، نمای کاراکتریستیک **Cobblestoning (سنگفرشی)** را در بیماری کرون نشان می‌دهد. تنگی‌های طولانی در روده کوچک در مبتلایان به بیماری کرون را **نشانه ریسمان (String Sign)** گویند (**شکل ۸-۷**).

● **CTE و MRE:** CT-Enterography (CTE) و MR-Enterography (MRE) جایگزین روش رادیوگرافیک سنتی روده کوچک گردیده‌اند. به کمک این روش‌ها می‌توان **ضخیم‌شدن دیواره روده به همراه التهاب همراه، آبسه‌ها و فیستول‌ها** را مشاهده نمود. یک یافته کاراکتریستیک در بیماری کرون، **انفیلتراسیون مزانتر با چربی** است که به آن **چربی خزنده (Creeping fat)** گفته می‌شود (**شکل ۱۰-۷**).

**مثال:** خانم ۳۵ ساله با **دردهای شکمی، اسهال متناوب و نفخ** از ۶ ماه قبل با تشخیص IBS تحت درمان بوده اخیراً با کاهش وزن و تشدید دردها مراجعه کرده است. در معاینه شکم، **تندرنس و توده در LLQ** و در ضمن در شرح حال از **علائم ادراری و پنوماچوری** شاکی است. روش تشخیصی ارجح کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه بقیةالله ـ تیر ۹۴)*

الف) MRI شکم و لگن با تزریق
ب) CTE
ج) CT شکم و لگن با تزریق
د) سونو اندوواژینال

الف | ب | ج | د



شکل ۱۰-۷. انتروگرافی با CT-Scan (CTE) نشان‌دهنده بیماری کرون وسیع با فیستول (پیکان) می‌باشد

## تشخیص‌های افتراقی

۱- تشخیص‌های افتراقی بیماری‌های التهابی روده عبارتند از: کولیت‌های عفونی، کولیت ایسکمیک، آنتریت ناشی از رادیاسیون، انتروکولیت ناشی از NSAID، دیورتیکولیت، آپاندیسیت، IBS و بدخیمی‌های گوارشی

۲- در هر بیماری که با **اسهال خونی** مراجعه می‌کند باید عوامل عفونی زیر مورد آزمایش قرار گیرند: **شیگلا، سالمونلا، E-Coli (0157)، کلستریدیوم دیفیسیل و کامپیلوباکترژژونی**

**۳- عفونت با پرسینیا انتروکولیتیکا علائمی شبیه به بیماری کرون دارد. چرا که عفونت با پرسینیا انتروکولیتیکا موجب ایلئیت، آدنیت مزانتریک، تب، اسهال و درد RLQ می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).**

۴- عفونت با **مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، استرونژیلوئیدیازیس و آمیبیازیس** علائمی شبیه به **بیماری‌های التهابی روده (IBD)** ایجاد می‌کنند و باید حتماً Rule out شوند، چرا که اگر به آنها **کورتیکواستروئید** بدهیم موجب **عفونت وسیع و مرگ** می‌شود.

**مثال:** کدام یک از موارد زیر در مورد اختلاف **بیماری کرون** با **کولیت اولسراتیو** صحیح است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*

الف) مصرف سیگار در بیماری کرون Protective است.

ب) درگیری رکتوم به نفع بیماری کرون است.

ج) ASCA مثبت بیشتر به نفع بیماری کرون است.

د) درد شدید شکم در کولیت اولسراتیو شایع‌تر است.

---

**مثال:** کدام یک از یافته‌های زیر بیشترین تطابق را با **کولیت اولسروز** (در افتراق با کرون) دارد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۹)*

الف) هماتوشزی
ب) گرفتاری ترانس مورال
ج) ضایعات پری‌آنال
د) فیستول

---

**مثال:** بیمار خانم ۲۵ ساله با شرح حال **درد شکم، اسهال و تب خفیف** به صورت متناوب از ۳ ماه قبل مراجعه کرده است. در معاینه **تندرنس مختصر** در **ربع تحتانی راست شکم** دارد و **مفاصل آرنج دست راست و زانوی چپ** متورم و دردناک است. در آزمایش‌ها Hb=9.9g/dL و لکوسیتوز مختصر دارد، ANCA منفی و **ASCA مثبت** است. بیمار رکتوسیگموئیدوسکوپی شد که یافته مهمی نداشت. کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۹۰)*

الف) کولیت اولسرو
ب) بیماری کرون
ج) دیورتیکولوز
د) ایسکمی کولون

---

**مثال:** در افتراق **بیماری کرون** از **کولیت اولسرو** در یک جوان ۲۱ ساله با سابقه خونریزی مقعدی و مفوع بلغمی به مدت سه ماه که پاتوژن موید التهاب روده می‌باشد. وجود کدام یک از موارد زیر بیشتر کمک‌کننده است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۹۱)*

الف) درد شکم
ب) درگیری رکتوم
ج) وجود فیستول مقعدی
د) خونریزی مقعدی

---

**مثال:** کدام یک از ارگانیسم‌های زیر بیش از بقیه، می‌توانند علائمی شبیه به **بیماری کرون** ایجاد نماید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) شیگلا
ب) سالمونلا
ج) پرسینیا
د) E-Coli

---

**مثال:** آقای ۲۸ ساله با اسهال خونی از ۲ ماه پیش مراجعه کرده، در کولونوسکوپی زخم‌های منتشر از رکتوم تا کولون عرضی مشاهده شده و در پاتولوژی **Cryptitis** گزارش شده، تشخیص احتمالی کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) کولیت اولسرو
ب) کولیت ایسکمیک
ج) کولیت میکروسکوپیک
د) کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

---

**مثال:** فردی به دلیل اسهال و دفع مدفوع خونی و شکم درد خفیف مراجعه نموده است. بعد از انجام کولونوسکوپی و نمونه‌برداری، کولیت اولسرو مطرح می‌گردد. کدام یک از تست‌های زیر به نفع **کولیت اولسروز** می‌باشد؟ *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) Anti saccharomyces cervisiae antibody (ASCA)

ب) Anti smooth muscle antibody (ASMA)

ج) Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody (P-ANCA)

د) Antinuclear antibody (ANA)

**جدول ۲-۷. یافته‌های افتراق دهنده بیماری‌های التهابی روده (۱۰۰٪ امتحانی)**

| | کولیت اولسرو | بیماری کرون |
|---|---|---|
| محل درگیری | فقط کولون درگیر است، رکتوم همیشه مبتلا می‌شود | در هر ناحیه‌ای از دستگاه گوارش می‌تواند دیده شود، رکتوم معمولاً گرفتار نیست |
| الگوی ابتلا | پیوسته | ناپیوسته یا Skip lesions |
| اسهال | خونی | اغلب غیرخونی |
| درد شدید شکم | نادر | شایع |
| بیماری پری‌آنال | وجود ندارد | در ۳۰٪ مبتلایان وجود دارد |
| فیستول | وجود ندارد | وجود دارد |
| یافته‌های آندوسکوپیک | زخم‌های سطحی، اریتم و شکنندگی | زخم‌های عمقی و آفت مانند، نمای سنگفرشی (Cobblestoning) |
| یافته‌های رادیولوژیک | ظاهر توبولر به دلیل از بین رفتن هوستراها | علامت ریسمان (String sign) در ایلئوم ترمینال، توده در RLQ، فیستول، آبسه |
| یافته‌های هیستولوژیک | فقط درگیری مخاطی وجود دارد، آبسه کریپتی | تمام جدار روده، آبسه کریپتی، گرانولوم (در ۳۰٪ موارد) |
| سیگار | اثر محافظتی | سیر بیماری را بدتر می‌کند |
| سرولوژی | p-ANCA شایع‌تر می‌باشد | ASCA شایع‌تر می‌باشد |

ASCA= آنتی‌بادی ضدساکارومایسس سرویزیا (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies)

p-ANCA= آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیلی اطراف هسته‌ای (Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies)

**مثال:** **در بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) همه موارد زیر به نفع کولیت اولسرو می‌باشد، بجز:**

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) درگیری رکتوم　　ب) درگیری پیوسته مخاطی

ج) زخم‌های سطحی کولون　　د) وجود گرانولوم در پاتولوژی

الف　ب　ج

**مثال:** **خانمی ۲۷ ساله به علت اسهال غیرخونی از حدود ۲ ماه قبل مراجعه کرده است. درد شکم دارند. در معاینه فیستول نزدیک مقعد مشاهده می‌شود. کدام مورد زیر محتمل‌تر است وجود داشته باشد؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) P-ANCA مثبت

ب) Skip lesions در کولونوسکوپی

ج) اریتم فقط در رکتوم در کولونوسکوپی

د) ایلئوم ترمینال طبیعی در رادیوگرافی روده باریک

الف　ب　ج

## درمان

**مقدمه:** هدف از درمان ایجاد **Remission** و **درمان نگهدارنده** است. در ابتدای درمان باید **وسعت و شدت بیماری** مشخص شود. افراد مبتلا به **بیماری خفیف یا متوسط** به صورت سرپایی درمان شده و توسط متخصص گوارش **تحت مانیتورینگ** قرار می‌گیرند.

**نوع شدید یا فولمینانت** بیماری که با **درد شکم، تب، تاکی‌کاردی، آنمی و لکوسیتوز** تظاهر می‌یابد، نیاز به **بستری** در بیمارستان دارند و **توسط گروه متخصصین** Manage می‌شود. داروهایی که در درمان IBD به کار برده می‌شوند را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

**۵- آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA):** این ترکیبات به صورت خوراکی یا موضعی (به شکل شیاف یا انما) به کار برده می‌شوند که در درمان انواع **خفیف تا متوسط** بیماری و نیز به عنوان **درمان نگهدارنده (تداوم Remission)** در بیماران مبتلا به **کولیت اولسرو** ایمن و موثر هستند. کارایی این گروه از داروها در القاء و حفظ Remission در مبتلایان به کرون مورد **شک می‌باشد**. اولین داروی این گروه، **سولفاسالازین (Azulfidine)** است. عوارض این دارو شامل **سردرد، تهوع و واکنش‌های پوستی** است که ممکن است به قطع مصرف سولفاسالازین در ۳۰٪ بیماران منجر شود. **اولیگواسپرمی قابل برگشت** با مصرف سولفاسالازین دیده می‌شود. عوارض نادر و وخیم سولفاسالازین شامل **پلوروپریکاردیت، پانکراتیت، اگرانولوسیتوز، نفریت بینابینی و آنمی همولیتیک** است.

**نکته:** بیمارانی که **سولفاسالازین** دریافت می‌کنند به مکمل **اسید فولیک** نیاز دارند.

**توجه:** مشتقات جدیدتر ترکیبات 5-ASA عبارتند از:

**۱- مسالامین (Mesalamine)**

**۲- آساکول (Asacaol)**

**۳- لیالدا (Lialda)**

**۴- اسالازین (Osalazine)**

**۵- بالسالازید (Balsalazide)**

**۶- شیاف Canasa**

**نکته‌ای بسیار مهم:** داروهای 5-ASA همچنین ریسک **کانسرهای کولورکتال** را در مبتلایان به **کولیت اولسرو** کم می‌کنند.

**مثال:** **مصرف همزمان اسید فولیک همراه با کدام یک از داروهای زیر در درمان بیماری‌های التهابی روده ضروری است؟**

*(دستیاری ـ اسفند ۸۷)*

الف) سیپروفلوکساسین　　ب) مزالازین

ج) سیکلوسپورین　　د) سولفاسالازین

الف　ب　ج

**مثال:** خانم ۲۳ ساله از ۸ ماه قبل دچار اسهال مزمن همراه با دفع خون و ترشحات موکوسی شده است. علایم وی خفیف و روزانه ۳-۲ مرتبه دفع ادرار دارد. در کولونوسکوپی و بیوپسی تشخیص Ulcerative Colitis داده می‌شود و بیماری محدود به رکتوم و سیگموئید است. کدام اقدام درمانی را توصیه می‌کنید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) شیاف 5-ASA به علاوه 5-ASA خوراکی
ب) قرص 5-ASA به علاوه پردنیزولون خوراکی
ج) شیاف 5-ASA به علاوه پردنیزولون خوراکی
د) قرص 5-ASA به علاوه آزاتیوپرین

**توضیح:** با توجه به جدول ۳-۷.

**مثال:** خانم ۵۰ ساله با شکایت اسهال خونی، ۳ بار در روز، از سه هفته پیش مراجعه کرده است. درد شکمی و تب ندارد. در آزمایش مدفوع، کیست آنتاموبا گزارش شده است. بیمار تحت کولونوسکوپی قرار گرفته و اریتم و اروزیون در رکتوسیگموئید مشاهده شده است. در بیوپسی تغییرات ساختاری کریپت به شکل دو شاخه شدن و التهاب مشاهده می‌شود. کدام یک از درمان‌های زیر مناسب‌تر است؟ *(دستیاری- اردیبهشت ۹۶)*

الف) مزالازین　　ب) مترونیدازول
ج) پردنیزولون　　د) سیپروفلوکساسین

**کورتیکواستروئیدها:** این داروها به صورت موضعی، خوراکی یا IV تجویز می‌شوند و درکنترل بیماری فعال بسیار موثر هستند. اما برای تداوم Remission بیماری (درمان نگهدارنده) مفید نیستند. این ترکیبات در بیماری متوسط تا شدید و نیز در بیمارانی که به درمان 5-ASA پاسخ نداده‌اند، به کار می‌روند. رایج‌ترین فرآورده این گروه، پردنیزون (با دوز شروع 40-60mg و سپس قطع تدریجی آن [کم‌کردن 5-10mg هر هفته]) است. بیمارانی که یک هفته پس از شروع درمان خوراکی بهبود نمی‌یابند، یا افرادی که بیماری شدیدتری دارند به بهترین شکل در بیمارستان و با کورتیکواستروئیدهای IV مانند هیدروکورتیزون 300mg/day وریدی یا متیل‌پردنیزولون به شکل انفوزیون پیوسته یا در سه دوز منقسم درمان می‌شوند. مصرف طولانی‌مدت کورتیکواستروئیدها عوارض زیادی دارد.

**بودزوناید:** بودزوناید EC (9mg روزانه و خوراکی)، کورتیکواستروئید جدید با متابولیسم عبور اول کبدی است که در حال حاضر جهت درمان بیماری کرون ایلئوکولیک در دسترس است. بودزوناید MMX نیز برای درمان کولیت اولسرو خفیف تا متوسط استفاده می‌شود.

**نکته:** بودزوناید از پلاسبو و 5-ASA خوراکی موثرتر بوده و در القای Remission در بیماران مبتلا به کرون کارایی مشابه پردنیزولون دارد.

**مثال:** خانم ۳۵ ساله‌ای به علت درد شکم و فیستول‌های متعدد پری آنال با تشخیص بیماری کرون تحت درمان Induction با Infliximab قرار می‌گیرد. کدام یک از داروهای زیر در درمان نگهدارنده (Maintenance) این بیمار ارزش کمتری دارد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران ـ مرداد ۹۴)*

الف) Pentaza　　ب) Perdnisolone
ج) Azathioprine　　د) Infliximab

**تنظیم‌کننده‌های ایمنی:** از این داروها می‌توان به آزاتیوپرین (ایموران) و متابولیت فعال آن یعنی ۶ مرکاپتوپورین (6MP) و همچنین متوتروکسات و سیکلوسپورین اشاره کرد. آزاتیوپرین و 6MP در تداوم Remission (درمان نگهدارنده) در بیماری کرون و کولیت اولسرو موثر هستند.

۱- مهم‌ترین کاربرد آزاتیوپرین و 6MP در بیمارانی است که می‌خواهیم کورتیکواستروئید را در آنها قطع کنیم. لذا در بیمارانی که نمی‌خواهیم از کورتیکواستروئید استفاده کنیم از آزاتیوپرین و 6MP استفاده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- شروع اثر این داروها کند بوده (هفته‌ها و ماه‌ها) اما غالباً ایمن و بی‌عارضه هستند و به راحتی تحمل می‌گردند. عوارض این داروها شامل تهوع، آنزیم‌های کبدی غیرطبیعی، سرکوب مغز استخوان، عفونت‌های فرصت‌طلب و افزایش ریسک لنفوم و کانسرهای غیرملانومی پوست می‌باشد.

۳- متوتروکسات زیرجلدی برای القای Remission (25 mg یک بار در هفته) و نگهداری Remission (15-25mg در هفته) در کرون فعال اندیکاسیون دارد. پنومونیت اینترستیشیل یک عارضه ویژه متوتروکسات است.

۴- سیکلوسپورین وریدی به عنوان درمان تسهیل‌کننده[1] در کولیت اولسروی شدید مقاوم به استروئید به کار می‌رود (۱۰۰٪ امتحانی).

**مثال:** زن ۲۴ ساله با تشخیص کولیت اولسرو سمت چپ کولون تحت درمان با سولفاسالازین ۴ گرم در روز و پردنیزولون می‌باشد. بیمار در سه ماه گذشته دوبار و هر بار در حین کاهش دوز پردنیزولون به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم دچار عود علائم شده است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۸۹)*

الف) افزایش دوز سولفاسالازین به ۶ گرم در روز
ب) تعویض سولفاسالازین به مزالازین ۴ گرم در روز
ج) ادامه پردنیزولون ۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۵ ماه آینده
د) تجویز آزاتیوپرین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه و قطع تدریجی پردنیزولون

**مثال:** خانم ۲۸ ساله با شکایت دل‌پیچه و اسهال مزمن خونی از چندین ماه قبل مراجعه نموده است. اظهار می‌دارد به دنبال بروز دل‌پیچه بیمار ناگزیر است به سرعت عمل دفع انجام دهد. میزان دفعات اسهال را تا ۱۵ بار در روز ذکر می‌کند. در آزمایش مستقیم مدفوع تنها RBC و WBC فراوان دیده شده است و کشت مدفوع حاوی فلور طبیعی روده بوده است. در کولونوسکوپی رکتوم و سایر قسمت‌های کولون شدیداً ملتهب و حاوی زخم‌های سطحی فراوان است؛ در درمان این بیماری تمام دسته‌های دارویی، داروی اصلی محسوب می‌گردند، بجز: *(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) ۵- آمینوسالیسیلات‌ها نظیر مزالازین
ب) کورتیکواستروئیدها نظیر هیدروکورتیزون
ج) دیفنوکسیلات و لوپرامید
د) مهارکننده ایمنی نظیر آزاتیوپرین

**داروهای بیولوژیک:** داروهای بیولوژیکی که برای درمان IBD به کار می‌روند، عبارتند از:

۱- **Infliximab**: اولین داروی بیولوژیکی که برای درمان IBD مورد استفاده

1- Bridge treatment

جدول ۳-۷. روش‌های درمانی IBD براساس شدت بیماری

| | کولیت اولسرو | بیماری کرون |
|---|---|---|
| خفیف (Mild) | 5-ASA خوراکی و موضعی | 5-ASA<br>آنتی‌بیوتیک‌ها<br>رژیم غذایی المنتال |
| متوسط (Moderate) | 5-ASA خوراکی و موضعی<br>استروئید خوراکی یا بودزوناید MMX<br>آزاتیوپرین، 6MP<br>Adalimumab ،Infliximab<br>Golimumab | 5-ASA<br>آنتی‌بیوتیک‌ها<br>استروئید خوراکی یا بودزوناید EC<br>آزاتیوپرین، 6MP، متوترکسات<br>Adalimumab ،Infliximab<br>Natalizumab ،Certolizumab |
| شدید (Sever) | استروئید وریدی<br>سیکلوسپورین<br>Adalimumab ،Infliximab<br>Vedolizumab ،Golimumab<br>جراحی | استروئید وریدی<br>متوترکسات<br>Adalimumab ،Infliximab<br>Natalizumab ،Certolizumab<br>Vedolizumab<br>جراحی |

قرار گرفت، Infliximab بود. Infliximab یک آنتی‌بادی منوکلونال کایمریک برعلیه TNF-α است. این دارو در موارد زیر موثر است:

**الف)** در بیماری **کرون متوسط تا شدید** و به ویژه در موارد ایجاد **فیستول (۱۰۰٪ امتحانی)**

**ب)** در کولیت اولسرو

۲- داروهای آنتی TNF-α که به صورت زیرپوستی تزریق می‌شوند شامل **آدالیموماب**[1] و **گولیموماب**[2] هستند. **سرتولیزوماب**[3] یک آنتی بادی برعلیه قسمت Fab از TNF-α می‌باشد.

**الف) آدالیموماب و سرتولیزوماب در بیماری کرون متوسط تا شدید** به کار می‌رود.

**ب) آدالیموماب و گولیموماب برای کولیت اولسرو متوسط تا شدید** استفاده می‌شود.

● **عوارض جانبی داروهای بیولوژیک:** به دلیل اثرات شدید داروهای بیولوژیک بر روی **سیستم ایمنی** انتخاب دقیق و مانیتورینگ آنها از نظر عوارض الزامی است. عوارض این داروها عبارتند از:

**۱- فعال شدن مجدد سل مخفی و عفونت‌های وخیم دیگر** در مصرف‌کنندگان داروهای آنتی TNF-α گزارش گردیده است. به همین دلیل قبل از تجویز این داروها باید تست **PPD** انجام شود و در صورت مثبت بودن **ایزونیازید** تجویز شود. **(۱۰۰٪ امتحانی)**

۲- عوارض نادر و خطرناک این داروها عبارتند از: **لنفوم Non-Hodgkin، بدتر شدن نارسایی قلبی، CBC غیرطبیعی، تست‌های کبدی مختل و بیماری‌های دمیلیزان**

۳- لکوآنسفالوپاتی پیشرونده مولتی‌فوکال ناشی از ویروس JC انسانی در مصرف‌کنندگان **Natalizumab** به صورت نادر دیده شده است.

▣ **آنتی‌بیوتیک‌ها:** کاربردهای آنتی‌بیوتیک‌ها عبارتند از:

۱- آنتی‌بیوتیک‌ها بیشتر در مبتلایان به کرون که بیماری **پری‌آنال** یا **فیستول** دارند به کار برده می‌شود.

۲- در بیماری **کرون کولونیک**، آنتی‌بیوتیک به همراه داروهای سرکوب‌کننده ایمنی به عنوان یک درمان فرعی استفاده می‌شود.

۳- نقش آنتی‌بیوتیک‌ها در کولیت اولسرو نامعلوم است با این وجود آنتی‌بیوتیک وریدی به عنوان درمان اولیه در مبتلایان به **کولیت شدید، توکسیک یا فولمینانت** به کار برده می‌شود.

▣ **پروبیوتیک‌ها:** ارگانیسم‌های غیرپاتوژن زنده‌ای هستند که از بیماری‌های روده جلوگیری می‌کنند یا آن را درمان می‌کنند. یک پروبیوتیک Mixed به نام **VSL#3** وجود دارد. کاربردهای پروبیوتیک‌ها عبارتند از:

**۱- درمان التهاب کیسه ساختگی (Pouchitis)** که بعد از **آناستوموز ایلئوآنال** ایجاد می‌شود.

۲- به عنوان درمان کمکی جهت رسیدن به Remission در مبتلایان به **کولیت اولسروی خفیف تا شدید.**

▣ **داروهای ضد اسهال و رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی:** **داروهای ضداسهال و رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی** درمان‌های کمکی برای **کنترل اسهال** در مبتلایان به IBD می‌باشند.

● **داروهای ضداسهال:** باید داروهای ضداسهال را در زمان تشدید کولیت با احتیاط تجویز نمود چرا که می‌توانند موجب **مگاکولون توکسیک** شوند. **نقش اصلی این داروها کنترل اسهال در بیمارانی است که رزکسیون قبلی روده داشته‌اند (۱۰۰٪ امتحانی).**

● **رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی:** هنگامی که **کمتر از ۱۰۰cm ایلئوم ترمینال** برداشته شود، **سوءجذب نمک‌های صفراوی** رخ می‌دهد که در این حالت، نمک‌های صفراوی وارد کولون شده، اسهال ترشحی ایجاد می‌کنند. رزین‌های متصل شونده به نمک‌های صفراوی مانند **کلستیرامین** در درمان این عارضه موثر هستند. وقتی که بیماران تحت عمل **رزکسیون وسیع‌تر روده** (بیشتر از ۱۰۰cm ایلئوم ترمینال برداشته شود) قرار گیرند، میزان کلی

1- Adalimumab
2- Golimumab
3- Certolizumab

نمک‌های صفراوی کم می‌شود و **سوءجذب چربی** رخ می‌دهد. به این بیماران نباید رزین‌های متصل‌شونده به نمک‌های صفراوی تجویز نمود؛ بهترین درمان برای این گروه از بیماران، **رژیم غذایی کم‌چرب و دارای تری‌گلیسیریدهای زنجیره متوسط** توأم با **داروهای ضداسهال** می‌باشد.

**مثال** به کدام یک از بیماران مبتلا به بیماری‌های التهابی روده زیر که با اسهال شدید مراجعه نموده‌اند، **داروی ضداسهال** تجویز می‌کنید؟

*(پرانترنی ـ شهریور ۸۴)*

الف) کولیت اولسروز با گرفتاری روده بزرگ

ب) کولیت اولسروز محدود به کولون چپ

ج) کرون با گرفتاری روده بزرگ

د) اسهال پس از جراحی در این بیماران

الف ب ج د

■ **حمایت تغذیه‌ای:** این شیوه نقش **کمکی** مهمی در Management مبتلایان به IBD دارد اما به عنوان درمان اولیه نقش آن محدود به **کرون روده باریک** است. بیماران از طریق **تغذیه کامل وریدی (TPN)** یا **رژیم‌های المنتال** و پس از زمان‌های طولانی (حداقل ۴ هفته) می‌توانند وارد دوره Remission شوند. مبتلایان به بیماری کرون و کولیت اولسرو در دوره‌های تشدید بیماری، **کاهش وزن** دارند که نیاز به **کالری اضافی** پیدا می‌کنند.

۱- برای این بیماران **ویتامین‌ها و مواد معدنی** به شکل خوراکی و به صورت **مولتی‌ویتامین همراه با اسید فولیک** تجویز می‌شوند.

۲- بیمارانی که **درگیری شدید ایلئوم** دارند یا **رزکسیون ایلئوم** داشته‌اند، باید **مکمل VitB12 تزریقی** دریافت کنند.

۳- مصرف‌کنندگان کورتیکواستروئید، احتیاج به **کلسیم و ویتامین D مکمل** دارند.

۴- مبتلایان به درگیری گسترده روده باریک، **سوءجذب ویتامین‌های محلول در چربی (A، D، E، K)**، **فقرآهن** و ندرتاً **کمبود عناصر کمیاب** دارند.

۵- ممکن است در بیماری فعال IBD یا تنگی روده نیاز به **رژیم فاقد لاکتوز و یا رژیم کم‌فیبر** باشد.

## درمان جراحی

اندیکاسیون‌های جراحی عبارتند از:

۱- بیمارانی که عوارض شدیدی مانند **انسداد**، **پرفوراسیون**، **خونریزی گوارشی Massive** و **مگاکولون توکسیک** دارند و به درمان دارویی جواب نمی‌دهند.

۲- دیسپلازی یا کانسر کولون (بسیار مهم)

**توجه:** در مبتلایان به کولیت اولسرو، بدون توجه به گسترش بیماری باید **تمام کولون** برداشته شود و جراحی، **علاج‌بخش (Curative)** است.

جراحی در بیماری کرون علاج‌بخش نبوده و اغلب باید از آن **خودداری** نمود. جراحی در کرون بیشتر برای اصلاح عوارض بیماری به کار برده می‌شود. این عوارض عبارتند از: **رزکسیون سگمنتال روده‌ای**، **ترمیم تنگی‌ها**، **برداشتن فیستول‌ها و درناژ آبسه**

**مثال** بیمار ۵۰ ساله‌ای با سابقه ۱۰ ساله کولیت اولسرو با گرفتاری تمام کولون مراجعه نموده است. در کولونوسکوپی انجام شده مخاط کولون سرتاسر ملتهب و زخمی بوده است. در بیوپسی انجام شده از مخاط کولون **High grade dysplasia** گزارش شده که توسط پاتولوژیست دیگری نیز تایید شده است. اقدام بعدی کدام است؟

*(پرانترنی ـ اسفند ۸۵)*

الف) درمان با Infliximab

ب) درمان با استروئید تزریقی

ج) تکرار کولونوسکوپی یک سال بعد

د) کولکتومی

الف ب ج د

**مثال** مرد ۲۹ ساله‌ای با سابقه **کولیت اولسراتیو** از ۲ سال قبل به علت **تشدید علائم** به صورت **تب ۴۰ درجه**، **اسهال ۱۰ بار در روز همراه با رکتوراژی از ۲ روز گذشته** مراجعه نموده است. سابقه مصرف مسالازین ۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز دارد. در معاینه شکم، **تندرنس منتشر** دارد. در رادیوگرافی شکم **دیستانسیون کولون عرضی بیشتر از 6cm** دارد. بعد از دو روز درمان با استروئید وریدی و مایعات و آنتی‌بیوتیک بهبودی نداشته است. کدام درمان توصیه می‌شود؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ مرداد ۹۰)*

الف) کولکتومی توتال

ب) سیکلوسپورین وریدی

ج) Infliximab

د) افزایش دوز مسالازین به ۴۸۰۰ میلی‌گرم روزانه

الف ب ج د

## پیش‌آگهی

■ **عوامل موثر بر پیش‌آگهی:** پیش‌آگهی IBD به عوامل زیر بستگی دارد: **۱- میزان عود، ۲- میزان جراحی، ۳- میزان بروز سرطان کولون**

**توجه:** میزان عود در کولیت اولسرو و به ویژه در کرون بالاست.

■ **عوامل پیش‌بینی کننده شدت بیماری کرون:** **تنگی، بیماری سوراخ‌کننده و بیماری‌های پری‌آنال** به نفع شدت بیماری کرون هستند.

■ **ریسک کانسر کولون:** ریسک کانسر کولون در کولیت اولسرو بالا می‌رود و میزان آن به **وسعت و طول مدت بیماری** بستگی دارد. ریسک کانسر کولون ۸ تا ۱۰ سال بعد از **پان کولیت**، ۱۵ تا ۲۰ سال بعد از **کولیت سمت چپ**، ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** پروکتیت به تنهایی، ریسک کانسر کولورکتال را بالا نمی‌برد.

در بیماری کرون درگیرکننده کولون، ریسک کانسر کولورکتال برابر بیمار مبتلا به کولیت اولسرو با **وسعت و طول مدت** مشابه می‌باشد. اما اگر کرون فقط روده کوچک را درگیر کرده باشد، ریسک کانسر کولورکتال بالا نمی‌رود. در بیماری کرون، میزان بروز **کارسینوم روده کوچک و لنفوم** بالا می‌رود.

● **غربالگری:** غربالگری برای دیسپلازی و کانسر کولون باید **۸-۱۰ سال بعد از آغاز علائم**، شروع گردد و هر ۱ تا ۳ سال تکرار شود. **پروکتیت احتیاج به پیگیری توسط آندوسکوپی و کولونوسکوپی ندارد (شکل ۱۱-۷)**.

**نکته‌ای بسیار مهم:** مبتلایان به IBD و **کلانژیت اسکلروزان اولیه** (PSC) در معرض خطر بالایی از نظر ابتلا به **کانسر کولون** هستند، لذا پس از تشخیص PSC باید **سالانه تحت پیگیری** قرار بگیرند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

● **نحوه کولونوسکوپی و بیوپسی:** در هنگام کولونوسکوپی حداقل باید **۳۳ نمونه بیوپسی تصادفی (Random)** از مخاط کولون گرفته شود، همچنین نمونه‌های هدفمند از ضایعات نیز باید گرفته شود. به کارگیری **کروموآندوسکوپی** قدرت تشخیص ضایعات دیسپلاستیک را در مبتلایان کولیت اولسرو بالا می‌برد.



**شکل ۱۱-۷.** کارسینوم کولون سوار شده برروی کولیت اولسرو

**اندیکاسیون‌های کولکتومی:** در صورت گزارش موارد زیر در نمونه بیوپسی به دست آمده از کولونوسکوپی، کولکتومی اندیکاسیون دارد (۱۰۰٪ امتحانی):

۱- **Flat high-grade dysplasia**

۲- **Multifocal Flat low-grade dysplasia**

۳- شواهدی از کانسر کولورکتال

**توجه:** دیسپلازی‌های پولیپوئید بدون وجود دیسپلازی Flat را با **پولیپکتومی** خارج نموده و با **کولونوسکوپی دوره‌ای**[1] پیگیری می‌کنیم.

**مثال:** بیمار خانم ۳۵ ساله با سابقه ۱۵ ساله کولیت اولسرو به شکل درگیری رکتوم (Proctitis) به دلیل نگرانی از خطر ابتلا به کانسر کولون مراجعه کرده و در مورد نیاز به انجام کولونوسکوپی دوره‌ای مشورت می‌نماید. در حال حاضر بیمار با دارو کنترل است و هیچ علامت بالینی ندارد. کدام اقدام توصیه می‌شود؟ *(دستیاری - اردیبهشت ۹۳)*

الف) کولونوسکوپی کامل در زمان حال و هر ۲ سال یک بار

ب) رکتوسیگموئیدوسکوپی در زمان حال و هر ۲ سال یک بار

ج) کولونوسکوپی کامل در زمان حال و هر سال یک بار

د) نیاز به کولونوسکوپی یا رکتوسیگموئیدوسکوپی ندارد.

الف ب ج د

**مثال:** تمام موارد زیر در مورد Screening کانسر کولون با کولونوسکوپی در مبتلایان به IBD صحیح هستند، بجز: *(پرانترنی - شهریور ۹۳)*

الف) در مبتلایان به پروکتیت اولسرو بعد از گذشت ۲۰ سال از شروع بیماری باید این کار آغاز گردد.

ب) در مبتلایان به IBD +PSC سالیانه باید صورت گردد.

ج) در بیماران مبتلا به Left Sided UC پس از گذشت ۱۲ تا ۱۵ سال از شروع بیماری هر دو سال یک بار انجام گیرد.

د) در صورت وجود Flat High Grade Dysplasia در بیوپسی کولون، کولکتومی توتال الزامی است.

ب ج د

1- Surveillance Colonoscopy

**مثال:** تمام موارد زیر با افزایش خطر ابتلا به آدنوکارسینوم در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو همراه هستند، بجز:

*(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) شدت التهاب مخاطی در هنگام تشخیص بیماری

ب) وسعت درگیری روده بزرگ

ج) طول مدت بیماری

د) همراهی با PSC

ب ج د

## یادم باشد که:

۱- سیگار نقش محافظتی در برابر کولیت اولسرو دارد در حالی که بیماری کرون را شدت می‌بخشد.

۲- کولیت اولسرو با اسهال خونی، درد شکم و خونریزی رکتال تظاهر می‌یابد در صورتی که کرون با درد RLQ، تب، کاهش وزن و توده التهابی قابل لمس در شکم تظاهر پیدا می‌کند. مهم‌ترین تفاوت این دو بیماری در تظاهر بالینی این است که اسهال در کولیت اولسرو، خونی (هماتوشزی) است ولی در کرون خونی نمی‌باشد.

۳- یافته‌هایی که به نفع کرون هستند، عبارتند از: التهاب ترانس‌مورال به همراه Skip lesions، گرانولوم، فیستول و آبسه، بیماری پری‌آنال و ASCA مثبت

۴- یافته‌هایی که به نفع کولیت اولسرو هستند، عبارتند از: فقط کولون درگیر است (رکتوم همیشه مبتلا است)، اسهال خونی، زخم‌های سطحی، آبسه کریپتی، p-ANCA مثبت

۵- در بیماری کرون، شانس ایجاد سنگ‌های کلیوی اگزالات کلسیم بالا می‌رود.

۶- در بیماری کرون حساس‌ترین تست برای تشخیص بیماری روده کوچک، آندوسکوپی ویدئوکپسولی است.

۷- شایع‌ترین تظاهر خارج روده‌ای بیماری‌های التهابی روده، آرتریت است.

۸- کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC) در مبتلایان به کولیت اولسرو شایع‌تر است. درمان IBD، روند PSC را تغییر نمی‌دهد.

۹- اریتم ندوزوم به درمان بیماری زمینه‌ای پاسخ می‌دهد.

۱۰- پیودرما گانگرونوزوم در ۵۰٪ موارد فعالیت موازی با فعالیت IBD دارد.

۱۱- عفونت با یرسینیا انتروکولیتیکا علائمی شبیه به بیماری کرون دارد.

۱۲- دو علامت مهم در بیماری کرون عبارتند از: الف) نمای Cobblestoning ب) نشانه ریسمان (String Sign)

۱۳- ۵-آمینوسالیسیلیک اسیدها مثل مسالامین به صورت خوراکی یا موضعی (به شکل شیاف یا انما) در درمان انواع خفیف تا متوسط IBD و نیز به عنوان درمان نگهدارنده (تداوم Remission) استفاده می‌شوند.

۱۴- کورتیکواستروئیدها برای کنترل بیماری فعال به کاربرده می‌شوند، اما برای تداوم Remission بیماری (درمان نگهدارنده) مفید نیستند.

کورتیکواستروئید انتخابی در بیماری‌های التهابی روده، **بودزوناید** است.

۱۵- مهم‌ترین کاربرد **آزاتیوپرین و 6MP** در IBD در بیمارانی است که می‌خواهیم کورتیکواستروئید را قطع کنیم.

۱۶- مهم‌ترین کاربرد داروهای آنتی $\alpha$-TNF مثل **Infiximab** درمان فیستول در جریان **بیماری کرون** است.

۱۷- مهم‌ترین کاربرد **آنتی‌بیوتیک‌ها** در مبتلایان به IBD درمان **بیماری‌های پری‌آنال یا فیستول در جریان بیماری کرون** می‌باشد. از **سیپروفلوکساسین و مترونیدازول** برای این منظور استفاده می‌شود.

۱۸- مهم‌ترین کاربرد داروهای ضد اسهال در IBD، کنترل اسهال در بیمارانی است که **رزکسیون قبلی روده** داشته‌اند.

۱۹- ریسک کانسر کولون در کولیت اولسرو بالا می‌رود و میزان آن به **وسعت و طول مدت بیماری** بستگی دارد.

۲۰- **پروکتیت** به تنهایی ریسک کانسر کولورکتال را بالا نمی‌برد؛ لذا پروکتیت احتیاج به پیگیری توسط کولونوسکوپی ندارد.

۲۱- مبتلایان به **IBD و کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)** در معرض خطر بالایی از نظر ابتلا به کانسر کولون هستند، لذا پس از تشخیص PSC باید سالانه تحت پیگیری قرار بگیرند.

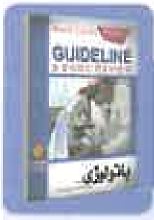
۲۲- غربالگری برای دیسپلازی و کانسر کولون باید **۱۰-۸ سال بعد از آغاز علائم** شروع گردد و هر **۱ تا ۳** سال تکرار شود.

۲۳- اندیکاسیون‌های کولکتومی براساس یافته‌های کولونوسکوپی عبارتند از:

**الف)** Flat high-grade dysplasia

**ب)** Multifocal Flat low-grade dysplasia

**ج)** شواهدی از کانسر کولورکتال



## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- **کولیت اولسرو به کولون و رکتوم** محدود می‌باشد و تنها **مخاط و زیرمخاط** را درگیر می‌کند؛ برعکس **بیماری کرون** هر منطقه‌ای از دستگاه گوارش را گرفتار می‌نماید و اغلب **تمام جداری (ترانس مورال)** است.

۲- هم بیماری کرون و هم کولیت اولسرو در **زنان** شایع‌تر هستند و اکثراً طی **بلوغ** یا در **بالغین جوان** روی می‌دهند. شیوع بیماری‌های التهابی روده در جهان رو به **افزایش** است و در مناطقی در حال شایع‌تر شدن است که شیوع پایینی داشته‌اند. علت این تغییرات شیوع را به **«فرضیه بهداشت»** نسبت می‌دهند. فرضیه بهداشت بیان می‌کند که با بهبود ذخیره غذا و کاهش آلودگی غذاها، عفونت‌های روده‌ای کاهش یافته‌اند، لذا پاسخ‌های ایمنی مخاطی ناکارآمد می‌شوند.

۳- موتاسیون ژن‌های زیر با بیماری کرون مرتبط هستند: **NOD2، ATG16L1 و IRGM**

۴- میکروارگانیسم **«میکروبیوتا»** در داخل دستگاه گوارش ممکن است در پاتوژنز IBD نقش داشته باشد؛ به همین دلیل مترونیدازول در حفظ دوره Remission در بیماری کرون موثر می‌باشد.

۵- یافته‌های پاتولوژیک در **بیماری کرون** عبارتند از:

**الف)** شایع‌ترین محل درگیری کرون، **ایلئوم ترمینال، دریچه ایلئوسکال و سکوم** می‌باشند.

**ب)** ضایعات پرشی (Skip)، زخم‌های آفتی شکل، نمای Cobblestone و فیشرها **به نفع کرون** هستند.

**ج)** در نمای میکروسکوپی بیمار مبتلا به کرون، **انفیلتراسیون فراوان نوتروفیل‌ها** در کریپت‌ها وجود داشته که موجب **آبسه کریپتی** می‌شود. **به‌هم‌ریختگی ساختارهای مخاطی و متاپلازی سلول پانت** هم دیده می‌شود.

**د)** وجود **گرانولوم غیرکازئیفیه** یک نشانه Hallmark در بیماری کرون است که در **۳۵٪** بیماران دیده می‌شود. البته لازم به ذکر است که فقدان گرانولوم تشخیص بیماری کرون را Rule out نمی‌کند.

۶- یافته‌های پاتولوژیک در **کولیت اولسرو** عبارتند از:

**الف)** کولیت اولسرو همیشه **رکتوم** را گرفتار می‌سازد و به صورت **پیوسته** گسترش پیدا می‌کند تا تمام کولون را گرفتار سازد.

**ب)** در بررسی Gross کولون، مخاط کولون **قرمز و گرانولر** هستند و دارای **زخم‌های وسیع با قاعده پهن** هستند (Broad-based Ulcer). همچنین **سودوپولیپ** مشاهده می‌شود.

**ج)** برخلاف بیماری کرون، در کولیت اولسرو، **ضخیم شدگی جدار روده وجود ندارد**. در حالی که در بیماری کرون جدار روده، **ضخیم** گردیده است. همچنین در کولیت اولسرو، سطح سروزی طبیعی بوده و تنگی رخ نمی‌دهد.

**د)** در کولیت اولسرو التهاب به **مخاط و زیر مخاط** محدود است. همچنین **ضایعات پرشی (Skip lesions)** در کولیت اولسرو وجود ندارد. در کولیت اولسرو **گرانولوم** وجود ندارد.

۷- تنگی، ضخیم‌شدن دیواره روده، Skip lesions، درگیری ترانس‌مورال، زخم‌های عمیق، واکنش لنفوئیدی واضح، فیبروز، سروزیت، گرانولوم، فیستول، سوءجذب چربی و ویتامین B12 و عود پس از جراحی به نفع **بیماری کرون** است.

۸- درگیری کولون و رکتوم، درگیری پیوسته، درگیری فقط در مخاط و زیر مخاط، پسودوپولیپ، زخم‌های سطحی با پایه پهن، پتانسیل بدخیمی و مگاکولون توکسیک به نفع **کولیت اولسرو** هستند.

۹- خطرناک‌ترین عارضه درازمدت بیماری‌های التهابی روده (به‌ویژه کولیت اولسرو) ایجاد **بدخیمی** است. این فرآیند با **دیسپلازی** شروع می‌شود. ریسک دیسپلازی، کولون و آدنوکارسینوم، **۸ تا ۱۰ سال** پس از ابتلا به IBD افزایش می‌یابد.

۱۰- مانیتورینگ با کولونوسکوپی جهت بررسی کانسر کولون **۸ سال پس از تشخیص IBD** آغاز می‌شود؛ تنها استثناء در بیماران دچار **کلانژیت اسکلروزان اولیه** است (که در آنها خطر دیسپلازی بیشتر است)؛ در این بیماران بلافاصله پس از تشخیص باید مانیتورینگ با کولونوسکوپی آغاز گردد.

**یادداشت**

# ۸ تومورهای دستگاه گوارش

سیسیل ۲۰۱۶

**آنالیز آماری فصل ۸**

- **درصد سوالات فصل ۸ در ۱۹ سال اخیر: ۲٪**
- **مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

۱- کانسرهای کولورکتال، ۲- FAP، ۳- تومورهای کولورکتال Mismatch repair، ۴- کانسر مری و ۵- کانسر معده

کانسرهای گوارشی به طور تیپیک بدخیمی‌های **«اپی‌تلیالی»** هستند (کارسینوم) که دچار تغییر شکل نئوپلاستیک می‌شوند.

## کانسر مری

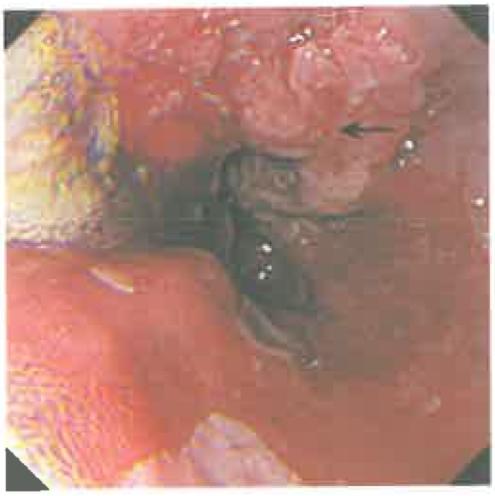
### اپیدمیولوژی

اپیدمیولوژی کانسر مری به تدریج در حال تغییر است به طوری که بروز SCC در حال کاهش و اما **آدنوکارسینوم** مری رو به بالارفتن است. این تغییرات به علت تغییر در ریسک‌فاکتورها می‌باشند؛ به طوری شیوع مصرف **سیگار و الکل** که با **SCC** ارتباط دارند در حال کاهش است ولی **چاقی، رفلاکس و سندرم متابولیک** که با **آدنوکارسینوم** مرتبط می‌باشند، در حال افزایش هستند.

### پاتولوژی

▣ **SCC:** اسکواموس سل کارسینوم مری به طور شایع در قسمت‌های فوقانی مری یافت می‌شود. کارسینوژن اصلی آن **سیگار** است که توسط **الکل** تشدید می‌شود.

▣ **آدنوکارسینوم:** آدنوکارسینوم در **رفلاکس مزمن** در زمینه **مری بارت** ایجاد می‌شود. در مبتلایان به مری بارت شانس ابتلا به آدنوکارسینوم مری ۱۱ **برابر بیشتر** است (۰/۱۲٪ در سال) **(شکل ۱-۸)**.



**شکل ۱-۸.** آدنوکارسینوم مری در بخش تحتانی مری. در این بیمار آدنوکارسینوم (با پیکان مشخص شده است) بر روی مری بارت سوار شده است.

### علائم بالینی

**دیسفاژی** علامت اصلی کانسر مری است. در مبتلایان به آدنوکارسینوم معمولاً سابقه درازمدت از **رفلاکس** وجود دارد. **کاهش وزن** هم در مبتلایان کانسر مری دیده می‌شود.

### تشخیص

▣ **آندوسکوپی و بیوپسی:** آندوسکوپی روش تشخیصی انتخابی کانسر مری می‌باشد. با انجام بیوپسی در حین آندوسکوپی، تشخیص بافت‌شناسی تایید می‌گردد.

▣ **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** به کمک EUS می‌توان اجزای **T و N** را در **Staging** مشخص نمود (یعنی عمق تهاجم تومور به مری و خارج از آن [T] و درگیری غدد لنفاوی [N])

▣ **FNA:** از FNA جهت بررسی غدد لنفاوی مشکوک استفاده می‌شود (جزء N در Staging)

▣ **CT-Scan با کنتراست:** قبل از شروع درمان جهت بررسی درگیری سیستمیک و متاستازهای دوردست (M) از **CT-Scan با کنتراست** استفاده می‌شود.

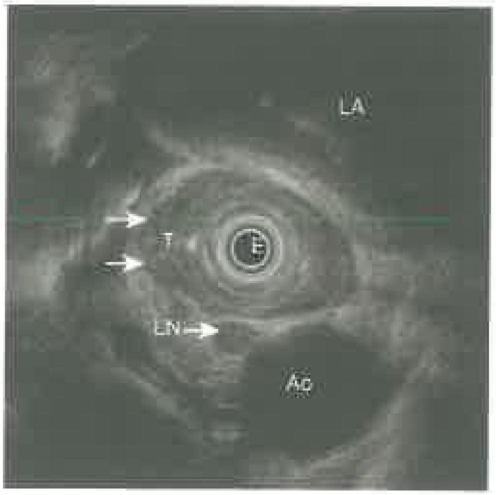
### درمان

▣ **Stage I:** در این مرحله درمان انتخابی رزکسیون جراحی است.

▣ **Stage II و III:** در مراحل پیشرفته موضعی (Stage II و III) درمان شامل ترکیبی از **شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و جراحی** است.

۱- در مبتلایان به SCC در این مراحل از کموردیاسیون با استفاده از **5-FU و سیس پلاتین** استفاده می‌شود. در این افراد از جراحی صرف نظر می‌گردد به ویژه در تومورهای مری گردنی

۲- در آدنوکارسینوم دیستال مری از شیمی‌درمانی حول و حوش جراحی




**شکل ۲-۸.** سونوگرافی آندوسکوپیک جهت Staging تومور مری. تومور (T) به دیواره مری گسترش یافته است (T3 Stage). یک غده **لنفاوی در اطراف تومور** دیده می‌شود (AO) (N= آئورت، LA= دهلیز چپ، E= مری)

با **Epirubicin**، **سیس پلاتین و 5-FU**، **کمورادیاسیون** حول و حوش جراحی با **Paclitaxel**، **کاربوپلاتین** و یا **جراحی بعد از شیمی‌درمانی ادجوان (5-FU) و رادیوتراپی** استفاده می‌شود.

▣ **Stage IV:** در مراحل پیشرفته از **شیمی‌درمانی ترکیبی** استفاده می‌شود. **Trastuzumab** یک آنتی‌بادی منوکلونال است که برعلیه **رسپتور HER2** عمل می‌کند. اضافه کردن Trastuzumab به شیمی‌درمانی استاندارد در آدنوکارسینوم جانکشن گاستروازوفاژیال (با بیان بیش از حد HER2) موثر می‌باشد.

## پیش‌آگهی

سرطان مری در Stage I قابل درمان است. میزان درمان قطعی در کانسر پیشرفته موضعی (Stage II, III) کمتر است. بیماری متاستاتیک (Stage IV) غیرقابل درمان است.

**مثال:** **در بررسی بیمار مبتلا به کانسر مری، کدام روش کمترین کاربرد را دارد؟** *(پرانترنی ـ شهریور ۸۶)*

الف) آندوسونوگرافی　　ب) CT-Scan شکم
ج) CT-Scan قفسه سینه　　د) سونوگرافی شکم

الف　ب　ج　د

# کانسر معده

## اپیدمیولوژی

آدنوکارسینوم معده یک کانسر نادر است که شیوع آن کاهش شدیدی یافته است که علت آن استفاده از روش **منجمدسازی** برای نگهداری مواد غذایی است؛ چرا که در گذشته از نیتریت و نیتروز آمین که کارسینوژن هستند برای نگهداری مواد غذایی استفاده می‌گردید. همچنین با بهبود بهداشت و سیستم فاضلات شیوع **H. Pylori** کاهش یافته است.

## پاتولوژی

دو نوع بافت‌شناسی اصلی وجود دارد که عبارتند از:

▣ **نوع منتشر (Diffuse):** این نوع در افراد جوانتر دیده می‌شود، **تمایز ضعیف**[1]، **سلول‌های Signet ring** دارند و پیش‌آگهی آنها **ضعیف** است. موتاسیون در **ژن E-Cadherin (CDH1)** فرد را مستعد این نوع می‌کند.

▣ **نوع روده‌ای (Intestinal):** در افراد مسن‌تر مشاهده می‌شود و تمایز یافته است.

## علائم بالینی

تریاد کلاسیک کانسر معده شامل، **آنمی**، **بی‌اشتهایی و ضعف** می‌باشد. سیری زودرس (Linitis Plastica)، دیسفاژی (در تومورهای کاردیا و محل اتصال معده به مری)، درد اپیگاستر، تهوع، استفراغ و خونریزی گوارشی نیز شایع هستند.

**توجه:** گسترش متاستاتیک موجب **کارسینوماتوز صفاقی** و لذا آسیت می‌شود.

## تشخیص

بهترین روش تشخیص، **ازوفاگوگاسترودئودنوسکوپی (آندوسکوپی فوقانی)** می‌باشد. برای تایید تشخیص هنگام آندوسکوپی، بیوپسی تهیه می‌شود. اگر به **Linitis Plastica** مشکوک باشیم باید **بیوپسی‌های Blind** نیز صورت پذیرد.

**توجه:** برای بررسی بیماری متاستاتیک از **CT-Scan** استفاده می‌شود.

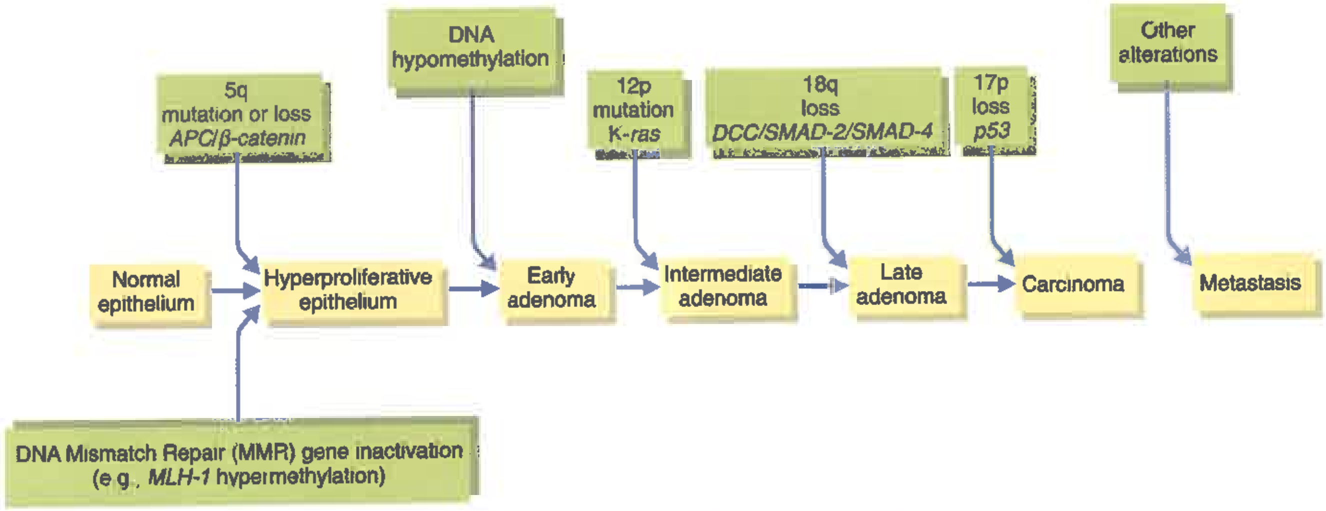
**توجه:** در کشورهای با بروز بالا مثل ژاپن، **غربالگری به کمک آندوسکوپی** توصیه می‌گردد.

## درمان

**جراحی** اساس درمان تومورهای غیرمتاستاتیک هستند. در کشورهای با بروز بالا مثل ژاپن و کره از **جراحی وسیع (دیسکسیون D2)** استفاده می‌شود که در آن معده با **تمام غدد لنفاوی اطراف و طحال** برداشته می‌شود. در مبتلایان به نوع **پیشرفته موضعی** علاوه بر جراحی از **شیمی‌درمانی حول و حوش جراحی با Epirubicin**، **سیس‌پلاتین و 5-FU** یا **کمورادیاسیون پس از جراحی با 5-FU** استفاده می‌شود.

**توجه:** در بیماران با بیان بیش از حد HER2 باید **Trastuzumab** به شیمی‌درمانی اضافه شود.

1- Poor differentiation




شکل ۳-۸. توالی تبدیل آدنوم کولون به کارسینوم

# کانسر کولورکتال

## اپیدمیولوژی

کانســر کولورکتال سومین سرطان شایع است. شیوع کانسر کولورکتال رو به **افزایش** است و یکی از شایع‌ترین کانسرهاست.

▣ **ریسک فاکتورها:** چربی رژیم غذایی، گوشــت قرمز، **میزان پایین فیبر رژیم غذایی، چاقی، الکل و ســابقه بیماری‌های التهابی روده (IBD)** از ریسک فاکتورهای کانسر کولورکتال هستند.

▣ **عوامل محافظت‌کننده:** فعالیت فیزیکی، مکمل **استروژنی، ویتامین فولات، آســپرین و داروهای NSAID** در برابر کانســر کولورکتال اثر محافظتی دارند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

## پاتولوژی

آدنوکارســینوم کولــون از اپی‌تلیوم طبیعی کولون تا کانســر مراحلی را طی می‌کند به طوری که بیشــتر ســرطان‌های کولون از **پولیپ‌ها** به وجود می‌آیند. **پولیپ‌های آدنوماتو** بیشــتر به ســمت کانسر پیشــرفت می‌نمایند. کانسرهای کولون اسپورادیک از طریق یکی از ۳ مسیر مولکولی زیر ایجاد می‌گردند:

**۱- توالی کلاســیک آدنوم ـ کارسینوم:** توسط موتاســیون در ژن APC آغاز شده و عامل ۷۵٪ کانسرهای کولون می‌باشد **(شکل ۳-۸)**.

۲- مســیر **DNA mismatch repair**: موجب ایجاد Microsatellites شده و عامل ۱۰٪ از سرطان‌های کولون می‌باشــد. موتاسیون‌های **BRAF** و **تکرارهای متوالی سیتوزین و گوانین (جزایر CpG)** در این مکانیسم مشاهده می‌گردند.

**۳- متیلاسیون پروموتور:** عامل ۵٪ کانسرهای کولون بوده و موجب ایجاد **موتاسیون KRAS** می‌گردند.

## سندرم‌های ارثی

اختلالات ارثی در برخی از ژن‌ها فرد را مســتعد به کانسر کولون می‌کند. این سندرم‌ها عامل ۵-۳٪ کانسرهای کولون می‌باشند و در ۲ گروه زیر تقسیم‌بندی می‌گردند:

▣ **پولیپ آدنوماتــوز فامیلیال (FAP):** یک موتاســیون اتوزومال غالب در ژن APC اســت. کولــون حاوی **صدها تا هــزاران پولیپ** اســت که از دوران **نوجوانی** ایجاد شــده و در **اوایل بزرگسالی** به کانسر تبدیل می‌شود. سندرم‌های پوتز جگرز، پولیپوز جوانان و ســندرم Cowden، سندرم‌های دیگری هستند که موجب اســتعداد ارثی تبدیل پولیپ‌های کولورکتال به کانســر می‌گردند **(شکل ۴-۸ و ۵-۸)**.

❗ **توجه:** پولیپوز مرتبط با MYH نیز به علت موتاسیون اتوزوم مغلوب در ژن MYH ایجاد می‌گردد.

▣ **کانسر کولورکتال غیرپولیپوزی ارثی:** نام دیگر آن سندرم **Lynch** است. موتاســیون‌های مغلوب در مســیر Mismatch repair مثــل **MSH2**، **MSH3**، **MSH6**، **MLH1**، **MLH3** و **PMS2** موجب آدنوکارسینوم می‌شوند. این بیماران سابقه فامیلی کانسر کولون و سرطان‌های وابسته دارند.

## علائم بالینی

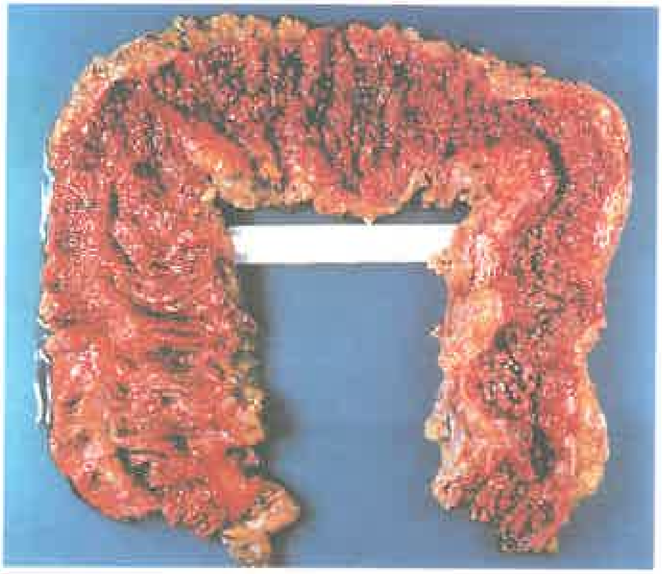
**هماتوشزی و تغییر در Bowel habits** علائم کلاسیک کانسر کولون هستند. در مراحل اولیه اساســاً **بی‌علامت** بوده و به وســیله **غربالگری** تشــخیص داده می‌شــوند. در مراحل پیشرفته، انســداد روده یا پرفوراسیون، خونریزی رکتال، کاهش وزن، درد شــکم و آســیت (به علت متاســتازهای کبدی یا پریتونئال) ممکن است وجود داشته باشند.

▣ **تظاهر تومورهای با اختلال Mismatch repair:** این تومورها دارای تظاهرات خاص زیر هستند:

۱- در سمت **راست کولون و زنان جوان** شایع‌تر هستند.

۲- تمایز کمی دارند **(Poorly differentiated)**

۳- از نظر موضعی **پیشــرفته** بوده اما گســترش قابل ملاحظه‌ای به **غدد**



شکل ۴-۸. Familial polypsis syndrome (FAP)

لنفاوی ندارند.

**مثال: در مورد کانسرهای کولورکتال که با اختلال در Mismatch repair همراه هستند، کدام گزینه غلط است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) در سن پایین‌تری بروز می‌کند.

ب) در طرف راست بیشتر مشاهده می‌شود.

ج) در مردان شایع‌تر است.

د) Poorly differentiated هستند.

الف | ب | [redacted] | د

**مثال: کدامیک از داروهای زیر می‌تواند باعث کاهش شانس بروز کانسرهای کولورکتال شود؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) متفورمین　　ب) آتورواستاتین

ج) کاپتوپریل　　د) آسپرین

الف | ب | ج | [redacted]

## تشخیص

غربالگری در کانسر کولون بسیار مهم است. روش‌های غربالگری عبارتند از:

۱- **آزمایش Occult blood مدفوع**

۲- **روش‌های تصویربرداری:** باریم انما و CT کولونوگرافی

۳- **روش‌های آندوسکوپیک:** سیگموئیدوسکوپی Flexible و کولونوسکوپی

▣ **کولونوسکوپی:** کولونوسکوپی **استاندارد طلایی** تشخیص و تایید بافت‌شناسی کانسر کولون است. همچنین کولونوسکوپی یک روش پیشگیری کننده است چرا که به کمک آن می‌توان پولیپ‌های آدنوماتوز را که زمینه‌ساز



شکل ۵-۸. پیگمانتاسیون‌های جلدی- مخاطی در سندرم پوتز-جگرز

کانسر هستند، خارج نمود **(شکل ۶-۸)**.

▣ **CT-Scan:** پس از تشخیص کانسر کولون، جهت **Staging** و ارزیابی **بیماری دور دست** باید از CT-Scan استفاده کرد.

## درمان

▣ **رزکسیون جراحی:** در بیماران با تومور قابل رزکسیون، جراحی درمان انتخابی است. رزکسیون شامل سگمان درگیر، به همراه مزانتر و غدد لنفاوی درناژکننده می‌باشد. این جراحی‌ها امروز به صورت **لاپاراسکوپیک** انجام می‌شوند.

▣ **شیمی‌درمانی بعد از جراحی (شیمی‌درمانی ادجوان):** براساس یافته پاتولوژیک (Stage بیمار) انجام می‌شود:

۱- در Stage I (T1 یا T2، No)، شیمی‌درمانی توصیه نمی‌گردد.

۲- در Stage III (هرنوع T، +N)، شیمی‌درمانی توصیه می‌شود.

۳- در Stage II (T3 یا T4، No)، شیمی‌درمانی مورد اختلاف نظر است.

**توجه: فلوروپیریمیدین (Capecitabine, 5-FU)** به همراه **Oxaliplatin** به مدت **۶ ماه** رژیم شیمی‌درمانی استاندارد است.

▣ **کانسرهای رکتال:** میزان عود موضعی در کانسرهای رکتال بالاست لذا حتما بعد از جراحی باید **شیمی‌درمانی و رادیوتراپی** صورت گرفته و در هنگام جراحی می‌بایست تمام **مزورکتال** برداشته شود.

▣ **کانسرهای کولورکتال متاستاتیک:** این موارد باید با شیمی‌درمانی، درمان شوند. کانسر کولون یکی از معدود سرطان‌هایی است که می‌توان برخی از موارد متاستاتیک آن را با جراحی و درمان‌های سیستمیک تهاجمی درمان نمود. لذا پس از تشخیص کانسر اولیه باید اقدامات پیگیری زیر انجام شود: **۱- معاینه فیزیکی منظم، ۲- CT-Scan، ۳- اندازه‌گیری CEA سرم**

▣ **توصیه‌های بهداشتی به مبتلایان:** ورزش و اصلاح رژیم غذایی (کاهش گوشت قرمز و چربی و افزایش مصرف میوه، سبزیجات و فیبر)، Out come بیماران را بهبود می‌بخشد. ارزیابی ریسک ابتلا در **خانواده بیماران** باید حتماً انجام و در صورت شک به سندرم های ارثی می‌بایست **مشاوره ژنتیک** انجام شود.



**شکل ۶-۸.** کارسینوم پولیپوئید کولون در کولونوسکوپی

### پیش‌آگهی

در بین تمام کانسرهای دستگاه گوارش، کانسر کولورکتال **بهترین پیش‌آگهی** را دارد. در بیماری غیرمتاستاتیک، Survival ۵ ساله با توجه به میزان درگیری غدد لنفاوی از ۵۰ تا ۹۵٪ است.

**نکته‌ای بسیار مهم:** مهمترین روش برای بهبود Outcome در کانسرهای کولورکتال، **غربالگری زودرس** است.

## کانسر آنال

### اپیدمیولوژی

کانسر آنال یک بدخیمی نادر است. عفونت با **ویروس پاپیلوم انسانی (HPV)** قویاً با کانسر آنال مرتبط است، به همین دلیل در مبتلایان به **ایدز** (به علت ضعف ایمنی) و کسانی که **مقاربت آنال** دارند (به دلیل افزایش انتقال HPV) کانسر آنال شایع‌تر است. **کوندیلوما آکومیناتا**، ضایعه اولیه برای به وجود آمدن کانسر آنال است.

**نکته‌ای بسیار مهم:** ویروس HPV (به ویژه **انواع ۱۶ و ۱۸**) با **غیرفعال** کردن ژن‌های سرکوبگر تومور TP53 و **RB1** فرد را مستعد کانسر آنال می‌کنند.

**توجه:** **التهاب موضعی مزمن** به علت بیماری‌های التهابی روده، فیشرها و **فیستول‌های آنال** راجعه ممکن است موجب کانسر آنال شود.

**توجه:** کانسر آنال از نظر بافت‌شناسی، **اسکواموس سل کارسینوما (SCC)** است.

### علائم بالینی

علائم موضعی مثل **خارش دورآنال، خونریزی، ترشح و احساس توده**، علائم بالینی شایع هستند. در **بیماری کرون** در صورت وجود **ضایعه پری آنال** که با درمان بهبود نمی‌یابند باید شک به بدخیمی برانگیخته شود.

### تشخیص

**بیوپسی**، تشخیص را قطعی می‌سازد. برای بررسی متاستاز دوردست باید CT-Scan **قفسه سینه، شکم و لگن** انجام شود. **غدد لنفاوی اینگوینال** حتماً باید معاینه شود چرا که منطقه شایعی برای متاستازهای اولیه هستند.

### درمان

کانسر آنال یکی از اندک تومورهای بدخیم Solid است که می‌توان آن را بدون رزکسیون جراحی درمان کرد. **شیمی‌درمانی ترکیبی** با **5-FU و میتومایسین** به همراه **رادیوتراپی**، درمان علاج‌بخش استاندارد می‌باشد.

### پیش‌آگهی

بیشتر از ۷۰٪ موارد باید با **کمورادیاسیون** درمان شوند. بیماری عود کننده معمولاً با **اکسیزیون جراحی** (اگر موضعی باشد) یا **شیمی‌درمانی سیستمیک** (اگر عود دوردست باشد) درمان می‌گردد.

**نکته:** **واکسیناسیون برعلیه HPV** و **درمان عفونت HPV** موجب کاهش بروز کانسر آنال می‌شوند.

## کارسینوم هپاتوسلولر

### اپیدمیولوژی

کارسینوم هپاتوسلولر دومین علت مرگ ناشی از کانسر در مردان بوده و سرطانی شایع است.

### اتیولوژی

کارسینوم هپاتوسلولر غالباً در مبتلایان به **سیروز** ایجاد می‌شود. **الکل، هپاتیت B و C** شایع‌ترین علل سیروز هستند. هموکروماتوز، سیروز صفراوی اولیه، کمبود α1 آنتی‌تریپسین و هموکروماتوز از سایر علل سیروز می‌باشند.

### علائم بالینی

دیستانسیون شکم ناشی از آسیت، **خستگی**، بی‌اشتهایی، از دست رفتن عضلات و آنسفالوپاتی از علائم کارسینوم هپاتوسلولر می‌باشند. نارسایی حاد کبد و درد RUQ هم از علائم کارسینوم هپاتوسلولر هستند.

**توجه:** غربالگری با **سونوگرافی** در مبتلایان به سیروز می‌تواند به صورت تصادفی موجب تشخیص کارسینوم هپاتوسلولر شود.

## تشخیص

کارسینوم هپاتوسلولر یکی از بدخیمی‌های نادری است که می‌توان آن را بدون تایید بافت‌شناسی (بیوپسی) تشخیص داد. کرایتریاهای تشخیصی غیربافت‌شناسی تشخیص کارسینوم هپاتوسلولر عبارتند از:

۱- سیروز زمینه‌ای

۲- α-FP بالاتر از ۴۰۰ng/ml

۳- یافته‌های تشخیصی در CT-Scan با کنتراست یا MRI (Enhance شدن شریانی و ناپدید شدن سریع)

**توجه:** اگر بیمار سیروز نداشته باشد، برای تشخیص **بیوپسی (تایید بافت‌شناسی)** لازم است.

**نکته‌ای بسیار مهم:** در مبتلایان به **سیروز** باید به طور منظم اندازه‌گیری **α-FP و سونوگرافی** جهت تشخیص سریع HCC صورت پذیرد.

## درمان

۱- در **تومورهای کوچک**، رزکسیون جراحی ممکن است علاج‌بخش (Curative) باشد. قبل از جراحی باید **تست‌های عملکردی کبدی** انجام شود تا مطمئن شویم بیمار کاندید مناسب رزکسیون پارشیل کبد می‌باشد.

۲- **پیوند کبد**، در درمان HCC و سیروز، انتخاب خوبی است. برای تعیین این که بیمار کاندید مناسبی برای پیوند کبد است یا خیر، از معیارهای میلان به قرار زیر استفاده می‌شود:

**الف)** یک تومور منفرد مساوی یا کمتر از ۵cm

**ب)** یک تا ۳ تومور کوچکتر از ۳cm بدون تهاجم عروقی

۳- در سرطان‌های کبد متاستاتیک از داروی **Sorafenib** استفاده می‌شود.

# کانسر پانکراس

## اپیدمیولوژی

بروز و مورتالیتی آدنوکارسینوم داکتال پانکراس رو به افزایش می‌باشد. **سیگار و پانکراتیت مزمن** ریسک فاکتورهای اصلی هستند. موتاسیون ژن‌های **BRCA1، BRCA2 و PALB2** و سندرم‌های خانوادگی مثل **پوتز جگرز و سندرم لینچ**، شانس ایجاد کانسر پانکراس را بالا می‌برند. در پاتولوژی این بیماران ژن **KRAS** دخیل است.

## علائم بالینی

**زردی بی‌علامت**، علامت اولیه است که به علت انسداد صفراوی می‌باشد. **درد اپیگاستر با انتشار به پشت و دیابت نوع ۲ جدید در فرد بالای ۵۰ سال** شک به کانسر پانکراس را افزایش می‌دهد. به دلیل نارسایی در بخش اگزوکرین پانکراس، **استئاتوره** رخ می‌دهد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** در بین تمام انواع سرطان، **ترومبوآمبولی وریدی** بیشتر در سرطان پانکراس دیده می‌شود و ممکن است تظاهر اولیه باشد.

## تشخیص

تشخیص تومورهای پانکراسی و صفراوی به کمک **سونوگرافی، CT-Scan و MRI** صورت می‌گیرد. در ضایعات کوچکی که در تصویربرداری مشاهده نمی‌شوند، **EUS و ERCP** بسیار کمک کننده هستند. در صورت وجود انسداد، **استنت‌گذاری** انجام می‌شود.

## درمان

اکثر کانسرهای پانکراس، قابل جراحی نمی‌باشند چرا که محل آناتومیک آنها بسیار مشکل است. کانسر پانکراس معمولاً **شریان سیلیاک و مزانتریک فوقانی** را درگیر می‌نماید. داروهای 5-FU، Irinotecan و Oxaliplatin یا ترکیب جمسیتابین و nab-paclitaxel موجب بهبود Survival در کانسر متاستاتیک پانکراس گردیده‌اند.

## پیش‌آگهی

کانسرهای پانکراسی ـ صفراوی در بین تمام سرطان‌ها یکی از **بدترین پیش‌آگهی‌ها** را دارند. میزان Survival این سرطان‌ها در طی دهه‌های اخیر بهبود نیافته است.

# کانسرهای صفراوی

## کلانژیوکارسینوم

کلانژیوکارسینوم، کانسری است که از اپی‌تلیوم صفراوی منشاء یافته و ممکن است به صورت داخل و خارج کبدی باشد.

**ریسک فاکتورها**

۱- **اختلالاتی که موجب التهاب مزمن دستگاه صفراوی می‌شوند:** کلانژیت اسکلروزان اولیه، سنگ کیسه صفرا، عفونت با کرم‌های کبدی (کلونورکسیس و اپیستورکیس)

۲- **اختلالات آناتومیک درخت صفراوی:** بیماری کارولی و کیست کلدوک

## درمان

کانسرهای صفراوی می‌توانند مسیر خروج صفرا را کاملاً مسدود نمایند **(تومور کلاتسکین)**. در درمان کانسرهای صفراوی می‌توان از کله سیستکتومی رادیکال (برداشتن کیسه صفرا، پورتاهپاتیس، سگمان‌های IV و V کبدی) و رزکسیون سگمنتال کبد استفاده کرد. جمسیتابین به همراه سیس‌پلاتین در درمان کلانژیوکارسینوم به کار برده می‌شود.

## تومورهای نوروآندوکرین پانکراس

▣ **علائم بالینی:** تومورهـای نوروآندوکرین پانکراس موجـب علائم زیر می‌شوند:

۱- هیپوگلیسمی در انسولینوما

۲- سندرم زولینگر ـ الیسون در گاسترینوما

۳- هیپرگلیسمی در گلوکاگونوما

۴- اسهال و اختلالات الکترولیتی در VIPoma

▣ **تشخیص:** سـینتی‌گرافی رسـپتور سوماتواسـتاتین در تعییـن محـل تومورهای آندوکرین کمک‌کننده می‌باشند.

▣ **درمان:** اکترئوتایـد (آنالـوگ سوماتواسـتاتین) در درمـان تومورهای نوروآندوکرین به کار می‌روند. داروهای Everolimus و Sunitinib موجب بهبود پیش‌آگهی این تومورها می‌شود.



## یادم باشد که:

۱- SCC مـری در قسـمت‌های فوقانی مری بیشـتر دیده می‌شـود و کارسینوژن اصلی آن، سیگار است که توسط الکل تشدید می‌شود.

۲- شـیوع SCC مـری در حال کاهش و آدنوکارسـینوم مری در حال افزایش است.

۳- مری بارت شانس وقوع آدنوکارسینوم را افزایش می‌دهد.

۴- آندوسکوپی روش تشخیص انتخابی کانسرمری می‌باشد.

۵- سـونوگرافی آندوسـکوپیک (EUS) در Staging تومور مری به کار می‌رود.

۶- آسپرین و داروهای NSAID در برابر کانسر کولورکتال اثر محافظتی دارند.

۷- پولیپ‌هـای آدنوماتـو بیشـتر به سـمت کانسـرهای کولورکتال پیشرفت می‌کنند.

۸- جهت Staging کانسر کولون از CT-Scan استفاده می‌شود.

۹- در بین تمام کانسرهای دستگاه گوارش، کانسر کولورکتال بهترین پیش‌آگهی را دارد.

۱۰- کانسـرهای کولورکتـال بـا اختـلال Mismatch repair دارای ویژگی‌های زیر هسـتند: الف) در سمت راست کولون و زنان جوان شایع‌تر هستند، ب) تمایز کمی دارند، ج) از نظر موضعی پیشرفته بوده ولی به عدد لنفاوی گسترش ندارند.

۱۱- عفونت با ویروس HPV قویاً با کانسر آنال مرتبط است.

۱۲- کانسـر آنال یکـی از انـدک تومورهای بدخیم Solid اسـت که می‌توان آن را بدون رزکسـیون جراحی درمان کرد. شیمی‌درمانی ترکیبی با 5-FU و میتومایسـین به همراه رادیوتراپی، درمان علاج‌بخش استاندارد می‌باشد.

۱۳- در مبتلایان به سـیروز بایـد به طور منظـم اندازه‌گیری $\alpha$-FP و سـونوگرافی جهت تشخیص سـریع کارسینوم هپاتوسـلولر کبدی صورت پذیرد.




## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- پولیـپ التهابی بخشی از سندرم زخم منفرد رکتوم است که با تریاد خونریزی رکتال، ترشـح موکوسـی و ضایعه التهابی دیـواره قدامی رکتوم تظاهر پیدا می‌کند. اختلال در شـل شدن اسـفنکتر آنورکتال عامل ایجاد پولیپ التهابی است.

۲- پولیـپ جوانـان (Juvenile Polyps) شـایع‌ترین نـوع پولیـپ هامارتوماتو می‌باشـد. پولیپ جوانان اکثر در سن کمتر از ۵ سال رخ داده و اکثراً رکتوم را درگیر می‌کند. شایع‌ترین علامت آن خونریزی رکتال است. در نوع سـندرمی، ۳ تا ۱۰۰ پولیپ وجود دارد. سندرم پولیپوز جوانان ریسک ایجاد آدنوکارسـینوم کولون را بالا می‌برند. پولیپ‌ها اکثراً پایه‌دار هستند، سـطح صاف و قرمز دارنـد و قطر آنها کمتر از ۳ cm می‌باشـد. در بررسـی میکروسـکوپی، فضاهای کیستیک غددی پرشـده از موکوس و دبری‌های التهابی را نشان می‌دهد.

۳- سـندرم پوتز-جگرز یک سـندرم اتـوزوم غالب نادر اسـت که با پولیپ‌هـای هامارتوماتوی متعدد در دسـتگاه GI و هیپرپیگمانتاسـیون پوسـتی مخاطی مشـخص می‌گـردد. در سـندرم پوتز-جگرز ریسـک بدخیمی‌های کولون، پانکراس، پسـتان، ریه، تخمـدان، رحم و بیضه بالا می‌رود. موتاسـیون در ژن LKB1/STK11 در ۵۰٪ از مبتلایان مشـاهده می‌گردد. شـایع‌ترین محل پولیپ‌ها در سـندرم پوتز-جگرز، روده کوچک است. پولیپ‌ها، بزرگ، پایه‌دار و لبوله هستند.

۴- پولیـپ‌های هیپرپلاسـتیک، پرولیفراسیون اپی‌تلیالی شایعی هستند کـه در دهه ۶ و ۷ زندگی بـه وجود می‌آیند. پولیپ‌های هیپرپلاسـتیک، بدخیم نمی‌شـوند. شـایع‌ترین محل آنها کولون چپ بوده، قطر آنها کمتر از ۵ میلی‌متر اسـت. ممکن اسـت منفرد بوده ولی اکثراً متعـدد در کولون سیگموئید و رکتوم قرار دارند. در نمای میکروسکوپی از سلول‌های گابلت و سلول‌های جذبی بالغ تشکیل یافته‌اند.

۵- شـایع‌ترین و مهم‌ترین پولیپ‌های نئوپلاستیک کولون، آدنوم‌ها هستند. این پولیپ‌ها اگرچه خوش‌خیم هستند اما پیش‌ساز تعداد زیادی از آدنوکارسـینوم‌های کولورکتال هستند. یافته کاراکتریستیک آدنوم‌های کولـون در بافت‌شناسـی "دیس‌پلازی اپیتلیوم" اسـت. چـون پولیپ‌ها زمینه‌سـاز کانسـرها کولورکتال هستند، توصیه می‌شـود تمام افراد از ۵۰ سـالگی با کولونوسکوپی تحت غربالگری قرار گیرند. در افرادی که سابقه خانوادگی کانسر کولورکتال دارند، غربالگری با کولونوسکوپی باید ۱۰ سال زودتر از جوانترین سـن خویشاوندی که دچار کانسـر شده است، صورت پذیرد.

۶- آدنـوم ویلـوس از تمام آدنوم‌های دیگر شـانس بیشـتری برای بدخیمی دارد.

۷- اندازه آدنوم مهم‌ترین ویژگی اسـت که با ریسک بدخیمی مرتبط است (۱۰۰٪ امتحانی).

۸- دو مسیر ژنتیکی زیر برای ایجاد کارسینوم کولورکتال مطرح است: الف) مسیر APC/$\beta$-Catenin: توالی کلاسیک آدنوم کارسینوم بوده و

عامل ۸۰٪ تومورهای اسپورادیک کولون می‌باشد. موتاسیون‌های ژنی که در این مسیر وجود دارند، عبارتند:

- موتاسیون زودرس ژن سرکوبگر تومور APC (اولین فرآیند)
- موتاسیون بعدی در ژن فعال کننده KPAS صورت می‌گیرد.
- موتاسیون در ژن‌های سرکوبگر تومور SMAD2 و SMAD4 موجب پیشرفت بیماری می‌شوند.
- موتاسیون ژن سرکوبگر تومور TP53 در ۷۰ تا ۸۰٪ از کانسرهای کولون وجود داشته و در مراحل دیررس رخ می‌دهد.

ب) مسیر ناپایداری Microsatellite به علت اختلال در ترمیم DNA (DNA mismatch repair) رخ می‌دهد. موتاسیون در ژن BRAF در این گروه قرار دارد. سایر موتاسیون‌های ژنی عبارتند از: MLH1، MSH2، MSH6، PMS1 و PMS2

۹- تومورهای پروگزیمال کولون اغلب به صورت توده‌های پولیپوئید و اگزوفیتیک رشد می‌کنند در حالی که تومورهای دیستال کولون، تمایل به ایجاد ضایعات حلقوی دارند که موجب تنگی‌های Napkin ring می‌شوند.

۱۰- یافته‌های میکروسکوپیک آدنوکارسینوم کولون سمت راست و چپ شبیه به یکدیگر هستند و از سلول‌های استوانه‌ای بلند تشکیل یافته‌اند. ممکن است تومورها از سلول‌های Signet ring شبیه به سرطان معده تشکیل گردیده باشند.

۱۱- دو عامل اصلی نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد در تومورهای کولورکتال عبارتند:

الف) عمق تهاجم

ب) وجود یا عدم وجود متاستاز به غدد لنفاوی

۱۲- پولیپوز آدنوماتوی فامیلیال (FAP) به علت موتاسیون در ژن APC ایجاد می‌شود. وجود تعداد حداقل ۱۰۰ پولیپ برای تشخیص FAP لازم است. در ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به FAP، آدنوکارسینوم کولورکتال تا قبل از ۳۰ سالگی رخ می‌دهد. نقص مولکولی در این بیماران DNA mismatch repair است. بافت‌شناسی FAP شامل آدنوم بدون پایه مضرسی و آدنوکارسینوم موسینی می‌باشد. سندرم گاردنر نوعی FAP است که علاوه بر پولیپ روده‌ای بیمار دچار استئوم (مندیبل، جمجمه، استخوانهای دراز)، کیست‌های اپیدرمی، تومور دسموئید، تومور تیروئید و اختلال دندانی است. سندرم تورکوت نادرتر بوده و با آدنوم روده و تومورهای CNS تظاهر می‌یابد.

۱۳- آدنوکارسینوم شایع‌ترین تومور بدخیم معده است. سرطان معده به دو نوع روده‌ای و منتشر تقسیم می‌شود.

۱۴- موتاسیون E-cadherin مرحله کلیدی در ایجاد کانسر معده نوع منتشر است. سلول‌های Signet ring در کانسر منتشر معده‌ای دیده می‌شوند.

۱۵- هلیکوباکتر پیلوری با ایجاد گاستریت مزمن، ریسک فاکتور کانسر معده نوع روده‌ای است.

۱۶- ۱۰٪ از آدنوکارسینوم‌های معده با عفونت EBV همراهی دارند.

۱۷- ریسک فاکتورهای SCC مری عبارتند از:

الف) الکل و سیگار

ب) فقر

ج) صدمه مری با مواد سوزاننده، آشالازی

د) سندرم پلامر وینسون

ه) نوشیدنی‌های داغ و رادیاسیون قبلی به مدیاستن




## نکات مهم
## اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران

۱- ایران در کمربند کانسر مری قرار گرفته است و در شمال کشور (استان‌های مازندران، گلستان و خراسان) بسیار شایع است.

۲- گنبد کاووس یکی از بالاترین مناطق بروز کانسر مری در جهان است.

۳- سرطان مری در مردان اندکی شایع‌تر است. آدنوکارسینوم مری در مردان ۲ برابر شایع‌تر است.

۴- مانند سایر مناطق جهان شیوع SCC مری در حال کاهش و شیوع آدنوکارسینوم مری درحال افزایش است.

۵- استان کرمان یکی از کم‌خطرترین مناطق دنیا از نظر کانسر مری است.

۶- غربالگری کانسر مری در ایران در دو استان گلستان و اردبیل انجام می‌شود، چرا که در این دو استان کانسر مری شایع‌تر است. در استان گلستان سرطان مری شایع، SCC و در اردبیل، آدنوکارسینوم می‌باشد.

۷- کانسر معده در آقایان شایع‌تر است و میزان بروز آن با بالارفتن سن افزایش می‌یابد. بیشترین موارد ابتلا در افراد بالای ۵۰ سال است.

۸- مناطق مختلف ایران از نظر بروز کانسر معده عبارتند از:

الف) بالاترین خطر ابتلا مربوط استان‌های شمالی و شمال غرب کشور است که عبارتند از: اردبیل (بیشترین میزان)، سمنان، گلستان، آذربایجان شرقی و تهران

ب) خطر متوسط ابتلا مربوط به استان‌های غربی و مرکزی است

ج) کمترین خطر ابتلا مربوط به استان‌های جنوبی (کرمان) است.

۹- بیشترین میزان بروز سرطان معده در ایران، استان اردبیل می‌باشد.

۱۰- بیشترین نوع کانسر معده، آدنوکارسینوم نوع روده‌ای می‌باشد.

۱۱- در استان‌های پرخطر کشور مثل اردبیل، سرطان معده بیشتر در منطقه کاردیا می‌باشد ولی در استان‌های کم‌خطر (مثل خوزستان)، اکثر سرطان‌های معده از نوع غیرکاردیا هستند.

۱۲- شیوع عفونت H.Pylori در جامعه ایرانی، ۹۰-۴۸٪ است.

۱۳- کانسر کولون در مناطق شمالی کشور (گلستان و مازندران) بروز بیشتری نسبت به استان‌های مرکزی و جنوبی دارد. کانسر کولون در مردان ایرانی شایع‌تر است.

۱۴- در دو تا سه دهه آینده شیوع و بروز کانسرهای کولون در ایران ۲ تا ۳ برابر بیشتر می‌شود. علل این افزایش عبارتند از: تغییرات جمعیتی، مهاجرت از مناطق کم‌خطر به پرخطر، چاقی، تغذیه نامناسب، سیگار، افزایش میانه سنی و تغییر در الگوهای رفتاری جامعه ایرانی

۱۵- کارسینوم هپاتوسلولر کبد در مردان استان خوزستان و مردان استان یزد شایع‌تر است (دهمین بدخیمی در این استان‌ها)

۱۶- کمترین میزان کارسینوم هپاتوسلولر کبد به ترتیب در اردبیل و گیلان می‌باشد.

# ۹ بیماری‌های پانکراس

سیسیل ۲۰۱۶

## آنالیز آماری فصل ۹

✧ درصد سوالات فصل ۹ در ۱۹ سال اخیر: ۶/۵۴٪

✧ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱- پانکراتیت حاد (تشخیص و درمان)، ۲- معیارهای پیش آگهی بد در پانکراتیت حاد، ۳- سودوسیست پانکراس، ۴- نحوه برخورد با پانکراتیت نکروزان (به‌ویژه توجه به FNA و دبریدمان)، ۵- تشخیص پانکراتیت مزمن و ۶- الگوریتم ۶-۹

## پانکراتیت حاد

### اتیولوژی

پانکراتیت حاد یک فرآیند التهابی حاد است که پانکراس را درگیر می‌نماید. علل پانکراتیت حاد در زیر توضیح داده شده‌اند.

▣ **سنگ‌های صفراوی:** شایع‌ترین علت پانکراتیت حاد، سنگ‌های صفراوی هستند، به طوری که عامل ۴۵٪ از موارد پانکراتیت حاد هستند. **سنگ** صفراوی ریسک پانکراتیت را ۲۵ تا ۳۵ برابر افزایش می‌دهد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** هنگامی باید به پانکراتیت حاد ناشی از سنگ صفراوی مشکوک شد که یک **افزایش گذرا در آنزیم‌های کبدی** به ویژه ALT به **بالای ۱۵۰ IU/L** داشته باشیم.

**توجه:** اکثر سنگ‌های صفراوی خودبه‌خود از طریق آمپول دفع می‌گردند و احتیاج به مداخله‌ای ندارند.

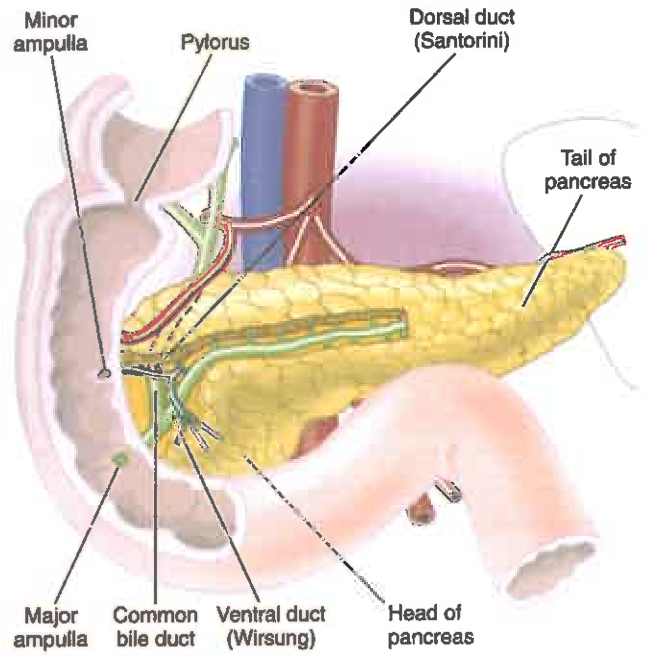
▣ **پانکراتیت الکلی:** تقریباً ۱۰٪ از مصرف‌کنندگان مزمن الکل دچار پانکراتیت می‌شوند؛ پانکراتیت الکلی دومین علت شایع پانکراتیت حاد در ایالات متحده آمریکا می‌باشد.

▣ **ارثی:** موتاسیون در ژن‌های زیر می‌تواند سبب پانکراتیت شود:

۱- ژن PRSS1: ژن کدکننده تریپسینوژن کاتیونیک

۲- ژن SPINK-1: مهارکننده سرین پروتئاز Kazal نوع ۱

۳- ژن CFTR: تنظیم کننده هدایت داخل غشایی فیبروز کیستیک




شکل ۱-۹. آناتومی پانکراس

۴- ژن CTRC: کیموتریپسین C

۵- ژن CASR: رسپتور حسی کلسیم

▣ **نئوپلازی:** پانکراتیت در ۱۰٪ مبتلایان به نئوپلاسم‌های پانکراس رخ می‌دهد. آدنوکارسینوم اولیه پانکراس، تومورهای آمپول، متاستاز به پانکراس و نئوپلاسم موسینوس پاپیلری از علل ناشایع پانکراتیت حاد هستند.

▣ **سیگار:** سیگار یک ریسک فاکتور مستقل برای پانکراتیت حاد و مزمن می‌باشد. همچنین سیگار با الکل یک اثر سینرژیستی ایجاد می‌کند.

▣ **پانکراتیت اتوایمیون:** پانکراتیت اتوایمیون یک **بیماری خوش‌خیم** است که نمای پاتولوژیک منحصر به فردی دارد.

● **اپیدمیولوژی:** پانکراتیت اتوایمیون در **مردان**، ۲ برابر شایع‌تر است و پیک سنی آن **دهه ششم و هفتم** زندگی است.

● **پاتولوژی:** پانکراتیت اتوایمیون نمای پاتولوژیک منحصر به فردی دارد که به آن **«پانکراتیت اسکلروزان لنفوپلاسماسیتی»** گفته می‌شود. ویژگی‌های این نمای پاتولوژیک عبارتند از:

۱- انفیلتراسیون لنفوپلاسماسیتی در اطراف مجرایی

۲- فیبروز مارپیچی

۳- فلبیت انسدادی

۴- رنگ‌پذیری IgG4

● **علایم بالینی:** **زردی انسدادی** شایع‌ترین علامت پانکراتیت اتوایمیون است که بسیار شبیه **کانسر پانکراس** است **(با بزرگی کانونی سر پانکراس)**. پانکراتیت اتوایمیون در ۳۰-۱۵٪ موارد با **پانکراتیت حاد** تظاهر پیدا می‌کند.

● **یافته‌های تصویربرداری:** در CT-Scan، **بزرگی منتشر پانکراس** به همراه Enhancement **تاخیری (حاشیه‌ای) و نامنظمی منتشر مجرای پانکراسی اصلی** مشاهده می‌گردد.

● **درگیری سایر اعضاء:** در **بیش از ۶۰٪** بیماران درگیری سایر اعضاء از جمله، درخت صفراوی، رتروپریتوئن، غدد بزاقی و اشکی، غدد لنفاوی،



شکل ۲-۹. Cullen's sign



شکل ۳-۹. Grey turner's sign

بافت‌های اطراف اربیت، کلیه، تیروئید، ریه، مننژ، سینه‌ها، آئورت، پروستات، پوست و پریکارد مشاهده می‌گردد.

● **درمان:** اکثر بیماران به **کورتیکواستروئید** پاسخ خوبی می‌دهند.

▣ **پانکراتیت دو قسمتی:** پانکراتیت دو قسمتی در ۱۰-۵٪ جمعیت رخ می‌دهد ولی می‌تواند سبب پانکراتیت حاد و مزمن شود.

## علائم بالینی

▣ **درد:** علامت Hallmark پانکراتیت حاد، **درد مداوم شکمی** است. شروع درد اغلب **ناگهانی و شدید** می‌باشد. درد در **وضعیت طاقباز (Supine)** شدیدتر می‌گردد. درد اکثراً در **قسمت فوقانی شکم** وجود داشته و ممکن است به **پشت، قفسه سینه و پهلوها** انتشار یابد. **تهوع و استفراغ** شایع هستند. در معاینه معمولاً **تندرنس شدید در قسمت فوقانی شکم** وجود دارد که گاهی با گاردینگ همراهی دارد.

▣ **نارسایی غیرقابل توجیه اعضاء و ایلئوس:** در پانکراتیت حاد انواع آنزیم‌ها و مواد وازواکتیو (مثل کینین) و سایر مواد توکسیک (مثل الاستاز و فسفولیپاز A) از پانکراس آزاد می‌شوند. این مواد موجب **ایلئوس، پریتونیت شیمیایی، تجمع مایع غنی از پروتئین در فضای سوم، هیپوولمی و هیپوتانسیون** می‌شوند. این مواد توکسیک ممکن است وارد جریان خون شوند و موجب **نکروز چربی زیر جلدی و آسیب به ارگان‌ها** شوند. لذا عوارضی مثل **شوک، نارسایی کلیه، نارسایی تنفسی (مثل آتلکتازی، افیوژن و ARDS)** بوجود می‌آیند **(شکل ۴-۹)**.

**یادآوری:** نارسایی غیرقابل توجیه اعضاء و ایلئوس بعد از عمل از تظاهرات آتیپیک پانکراتیت حاد هستند.

▣ **نشانه‌های پانکراتیت هموراژیک:** ۲ نشانه پانکراتیت هموراژیک عبارتند از:

۱- **Grey Turner's Sign:** اکیموز در پهلوها **(شکل ۳-۹)**

۲- **Cullen's Sign:** اکیموز در دور ناف **(شکل ۲-۹)**

▣ **تظاهرات متابولیک:** تظاهرات متابولیک در بیماری شدید، شایع بوده و عبارتند از:

۱- **هیپوکلسمی:** شایع‌ترین علت آن هیپوآلبومینمی است.

۲- **هیپرگلیسمی**

۳- **اسیدوز**

## عوارض

پانکراتیت حاد موجب عوارض موضعی و عروقی می‌شود. شایع‌ترین عوارض عبارتند از: **تجمع مایع اطراف پانکراس، کیست کاذب (Pseudocyst)، انسداد دئودنوم یا مجرای صفراوی و نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس**

عوارض با شیوع کمتر عبارتند از: **تشکیل فیستول پانکراس، ترومبوز عروقی (مثلاً در ورید طحالی، پورت و مزانتریک فوقانی)، نکروز عفونی و ایجاد آنوریسم کاذب شریانی**

**نکته:** تریپسین آزاد شده در جریان پانکراتیت حاد می‌تواند از یک طرف **پلاسمینوژن** را به **پلاسمین** تبدیل نموده و موجب **لیز لخته** شود و از طرفی می‌تواند **پروترومبین و ترومبین** را فعال نموده و سبب **ترومبوز** گردد که موجب **DIC** می‌شود.

▣ **تجمع مایع اطراف پانکراس:** تجمع مایع اطراف پانکراس در ۴ هفته اول بعد از پانکراتیت بینابینی رخ می‌دهد. اکثراً **غیرعفونی** هستند و در طی چند هفته پس از شروع پانکراتیت حاد، خودبه‌خود جذب می‌شوند. این تجمعات، دیواره مشخصی نداشته و توسط فاشیای طبیعی اطراف پانکراس احاطه شده‌اند.

**توجه:** اگر تجمع مایع اطراف پانکراس **بیشتر از ۴ هفته** باقی بماند، احتمالاً به **کیست کاذب پانکراس** تبدیل می‌گردد.

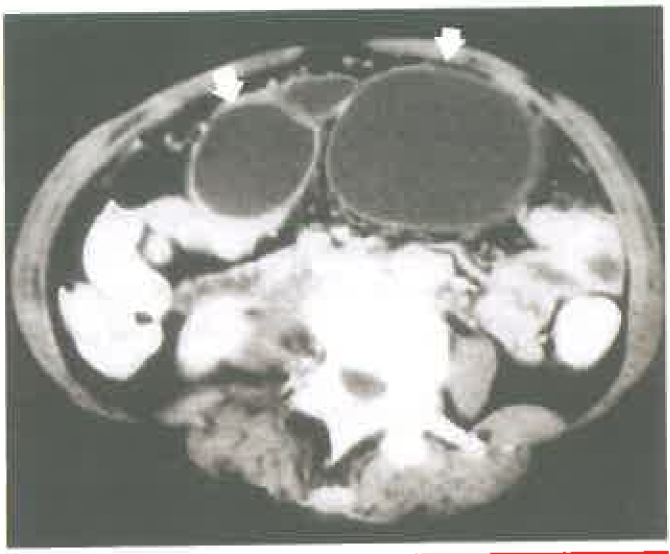
▣ **کیست کاذب پانکراس:** تجمع مایع دارای **کپسول با دیواره التهابی مشخص** می‌باشد که معمولاً بیرون از پانکراس قرار داشته و نکروز ندارد و یا نکروز بسیار خفیف است **(شکل ۵-۹)**.

**نکته‌ای بسیار مهم:** کیست کاذب پانکراس حداقل **۴ هفته پس از آغاز پانکراتیت حاد** ایجاد می‌شود.

● **تظاهرات بالینی:** بیشتر کیست‌های کاذب پانکراس، **بی‌علامت** هستند؛ اگر علامت‌دار شوند، علائم آن عبارتند از: **درد شکم، سیری زودرس، تهوع و استفراغ (به علت فشار روی معده یا مجرای خروجی معده)**. کیست‌های کاذب اگر به سرعت بزرگ شوند ممکن است پاره شوند، خونریزی کنند، مجاری صفراوی خارج کبدی را مسدود نمایند یا به ساختمان‌های اطراف نفوذ کنند و عفونی شوند.



شکل ۴-۹. نکروز چربی زیرجلدی



شکل ۵-۹. کیست کاذب پانکراس (با پیکان مشخص گردیده است)

**درمان**

۱- کیست‌های کاذب **بی‌علامت** فقط باید **پیگیری** شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- اندیکاسیون‌های **درناژ کیست کاذب پانکراس** (آندوسکوپیک، جراحی یا پوستی) عبارتند از:

**الف) شک به عفونت**

**ب) بزرگی پیشرونده علامت‌دار**

**تجمع نکروتیک حاد:** به تجمع مایع هتروژن غیرارگانیزه شده و مواد نکروتیک در زمینه پانکراتیت نکروزان گفته می‌شود. این عارضه ۴ هفته بعد از آغاز پانکراتیت نکروزان رخ می‌دهد.

**سندرم کمپارتمان شکمی:** این سندرم با فشار داخل شکم بیش از ۲۰ mm/kg و علائم جدید نارسایی تنفسی، کلیوی یا عروقی مشخص می‌شود. این سندرم با مرگ و میر، ۵۰ تا ۷۵٪ همراهی دارد.

**فیزیوپاتولوژی:** سندرم کمپارتمان شکمی غالباً زود ایجاد شده و به علت التهاب پانکراس و تجمع مایع در فضای سوم است.

**درمان:** ضد درد (آنالژزیک)، سدیشن، دکمپرشن با NG-Tube و **محدودیت مایعات** اساس درمان هستند. اگر با این اقدامات بهبودی حاصل نگردید اقدام بعد **دکمپرشن با کاتتر پرکوتانئوس** و اگر بازهم موفقیت‌آمیز نبود **جراحی لاپاراتومی** انجام می‌گیرد.

**مثال:** **مرد ۴۵ ساله‌ای که سابقه پانکراتیت حاد از ۱/۵ ماه قبل دارد. در پیگیری و بررسی مجدد پانکراس، در حال حاضر شکایت خاصی ندارد. در سونوگرافی یک سودوسیست ۴×۵ cm در تنه پانکراس دیده می‌شود. کدام یک از موارد ذیل را پیشنهاد می‌کنید؟** *(دستیاری ـ اسفند ۸۷)*

الف) تخلیه رادیولوژیک سودوسیست

ب) تخلیه آندوسکوپیک سودوسیست

ج) تخلیه جراحی سودوسیست

د) بیمار تحت پیگیری سرپایی قرار می‌گیرد.

الف ب ج د

## تشخیص

تشخیص پانکراتیت حاد بر اساس مجموعه‌ای از علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک می‌باشد. وجود ۲ مورد از ۳ یافته کاراکتریستیک زیر موجب تشخیص پانکراتیت حاد می‌شود:

۱- درد شکمی کاراکتریستیک پانکراتیت حاد

۲- آمیلاز یا لیپاز سرم یا هر دو حداقل ۳ برابر بیشتر از بالاترین حد طبیعی

۳- یافته‌های کاراکتریستیک پانکراتیت حاد در CT-Scan

**آمیلاز و لیپاز سرم:** آمیلاز ممکن است در بیماری‌های دیگری نیز به جز پانکراتیت افزایش یابد؛ این بیماری‌ها عبارتند از: **پرفوراسیون روده، انسداد روده، ایسکمی روده، بیماری Tubo - Ovarian و نارسایی کلیه (۱۰۰٪ امتحانی)**. از طرفی آمیلاز سرم ممکن است در بیماران مبتلا به **هیپرتری گلیسیریدمی یا پانکراتیت حاد ناشی از الکل طبیعی باشد**؛ لذا **لیپاز سرم** برای تشخیص پانکراتیت حاد، حساس‌تر و اختصاصی‌تر است. لیپاز سرم در برخی از بیماری‌های غیرپانکراتیتی که در آنها آمیلاز سرم افزایش یافته است، طبیعی می‌ماند، نظیر **ماکروآمیلازمی، بیماری‌های غدد بزاقی و بیماری Tubo-Ovarian** ولی از طرفی لیپاز سرم ممکن است در **آپاندیسیت، بیماری کلیوی و کله‌سیستیت** افزایش یابد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** لیپاز **سرم** برای تشخیص پانکراتیت حاد بسیار حساس‌تر از آمیلاز می‌باشد؛ چرا که **لیپاز سرم به مدت طولانی‌تری** نسبت به آمیلاز بالا باقی می‌ماند، لذا در بیمارانی که چند روز پس از شروع علائم مراجعه می‌کنند، مفیدتر می‌باشد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** اندازه‌گیری‌های مکرر آنزیم‌های پانکراس در بررسی سیر بالینی بیماری ارزش **ناچیزی** دارد و **بین شدت افزایش سطح آمیلاز یا لیپاز سرم و شدت پانکراتیت همبستگی وجود ندارد** (۱۰۰٪ امتحانی).

**یافته‌های تصویربرداری:** **CT-Scan** با کنتراست یا **MRI** پانکراس باید در بیمارانی که تشخیص آنها مسجل نمی‌باشد یا افرادی که پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت از بستری بهبود پیدا نکرده‌اند، صورت پذیرد. یافته‌های تصویربرداری به نفع پانکراتیت حاد عبارتند از: **بزرگی پانکراس، تغییرات التهابی اطراف**

پانکراس و تجمع مایع در خارج از پانکراس. تصویربرداری تشخیص پانکراتیت حاد را Rule out نمی‌کند؛ چرا که در ۱۵ تا ۳۰٪ مبتلایان به انواع خفیف، طبیعی می‌باشد.

● **CT-Scan با ماده حاجب:** CT-Scan با ماده حاجب (CECT) همچنین جهت ارزیابی شدت بیماری براساس وجود نکروز پانکراس و تجمع مایع اطراف پانکراس مفید است. قبل از تصویربرداری جهت کاهش توکسیسیته ماده حاجب بیمار باید به اندازه کافی مایع دریافت نماید.

● **MRI:** در افرادی که به ماده حاجب آلرژی دارند و همچنین در مبتلایان به نارسایی کلیه، از MRI استفاده می‌شود؛ چرا که تصاویر T2 بدون گادولینیوم، نکروز پانکراس را همانند CT تشخیص می‌دهند.

**توجه:** اگر تصویربرداری زود انجام شود (کمتر از ۷۲ ساعت پس از آغاز علائم) ممکن است وجود و شدت نکروز پانکراس کمتر تخمین زده بشود.

● **سونوگرافی:** در صورت شک به پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی باید سونوگرافی انجام شود. افزایش‌گذرای تست‌های فانکشنال کبدی به ویژه ALT بیش از ۳ برابر طبیعی به نفع پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی می‌باشد.

**مثال:** بیماری با درد شدید شکمی همراه با تهوع و استفراغ مراجعه کرده است. سابقه مصرف دارو، بیماری قبلی یا کاهش وزن نداشته است. در بررسی آزمایشگاهی، BUN و Cr نرمال است، اما آمیلاز (NL=Up to 300) 1500 U/L گزارش گردیده است. کدام یک از تشخیص‌های زیر کمتر مطرح است؟
*(پرانترنی ـ اسفند ۸۲)*

الف) پانکراتیت حاد ب) زخم دئودنوم پرفوره
ج) ترومبوز مزانتر د) آپاندیسیت حاد

**مثال:** خانمی به علت درد شکم مراجعه کرده است. در آزمایش‌ها، آمیلاز سرم افزایش یافته ولی لیپاز سرم طبیعی است. محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟
*(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)*

الف) پانکراتیت حاد ب) پرفوراسیون روده
ج) بیماری Tubo-Ovarian د) ایسکمی مزانتر

**مثال:** خانم ۳۵ ساله با درد شدید و ناگهانی شکم، تهوع و استفراغ به اورژانس بیمارستان آورده شده است. درد بیمار به پشت انتشار دارد. سابقه بیماری خاصی ندارد. در بررسی آزمایشگاهی:

WBC: 14,000/mm$^3$
LDH: 700 (Normal: 115-220)
Amylase: 1200U/L (Normal: 4-400)
AST: 180U/L (Normal: 12-38)
Lipase: 380U/L (Normal: 3-43)

افزایش کدام یک از آزمایشات بیمار احتمال پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی را در وی مطرح می‌سازد؟
*(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۳)*

الف) LDH ب) لکوسیتوز
ج) AST د) آمیلاز

**مثال:** خانم ۴۵ ساله چاق با درد حاد قسمت فوقانی شکم همراه با استفراغ غیرخونی از ۳ ساعت قبل مراجعه کرده است. اسهال ندارد ولی تب ۳۸ درجه دارد. درد به پشت انتشار دارد و با خوابیدن بدتر شده و با نشستن و خم شدن به جلو بهتر می‌شود. کدام اقدام تشخیصی در اولویت است؟
*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) آندوسکوپی فوقانی ب) سونوگرافی کبد و مجاری صفرا
ج) چک آمیلاز و لیپاز د) CT-Scan شکم

**مثال:** بیمار خانم ۵۸ ساله‌ای است که به طور ناگهانی از دو روز پیش دچار درد ناحیه اپیگاستر به همراه تهوع و استفراغ گردیده است. در آزمایشات:

WBC= 18000, Serum amylase=650
Hb= 13, BS=280
PLT=350000, LDH=1200
Serum Ca=7.8

در سونوگرافی انجام شده مجاری صفراوی و کیسه صفرا طبیعی بوده ولی به دلیل پرگازی شکم امکان رویت واضح پانکراس وجود نداشته است. در این هنگام انجام کدام روش تصویربرداری ضرورت دارد؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) MRCP ب) CT با کنتراست
ج) سونوگرافی مجدد د) MRI

**مثال:** خانم ۴۵ ساله‌ای با شکایت درد شدید اپیگاستر با انتشار به پشت مراجعه نموده است. درد بیمار با نشستن بهبود می‌یابد. معاینه بیمار به جز تندرنس خفیف اپیگاستر نکته‌ای ندارد. در سونوگرافی بیمار سنگریزه‌های متعدد کیسه صفرا گزارش شده است. کدام مورد نشان‌دهنده وخامت بیماری نمی‌باشد؟
*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) هیپرآمیلازمی ب) هیپوکلسمی
ج) هیپرگلیسمی د) لکوسیتوز

## پیش آگهی

▣ **افتراق بین پانکراتیت بینابینی حاد و نکروزان:** افتراق بین پانکراتیت بینابینی حاد (Interstitial) از پانکراتیت نکروتیک در تعیین پیش‌آگهی مهم است. در پانکراتیت بینابینی، **عروق میکروواسکولر سالم** بوده و در CT-Scan با ماده حاجب، پانکراس به صورت **یکنواخت Enhance** می‌شود؛ در حالی که در پانکراتیت نکروزان، **عروق میکروواسکولر تخریب شده و مناطق بزرگی از پانکراس (بیشتر از ۳ cm یا ۳۰٪) در CT-Scan با ماده حاجب، Enhance نمی‌شوند.**

**نکته‌ای بسیار مهم:** وجود پانکراتیت نکروزان، به نفع **بیماری شدید** بوده و احتمال **عفونت** در بافت نکروتیک افزایش می‌یابد که به آن «**نکروز عفونی**» گفته می‌شود.

▣ **نکروز عفونی پانکراس:** **عفونت** یک فاکتور تعیین کننده قوی شدت بیماری بوده و عامل درصد بالایی از مرگ‌ومیر می‌باشد. **نکروز عفونی** در ۵۰-۳۰٪ مبتلایان به پانکراتیت نکروزان رخ می‌دهد ولی در پانکراتیت بینابینی روی نمی‌دهد.

● **تشخیص:** در بیماران با SIRS مقاوم یا اختلال عملکرد ارگان‌ها باید به نکروز عفونی مشکوک شد.

**جدول ۱-۹. پیش‌بینی‌کننده‌های پانکراتیت شدید**

| کرایتریا | فاکتورهای پیش‌بینی کننده |
| --- | --- |
| ▣ نشانه‌ها | • سرعت ضربان قلب بیشتر از ۹۰ در دقیقه<br>• درجه حرارت بیشتر از ۳۸ یا کمتر از ۳۶ درجه سانتی‌گراد<br>• WBC بیشتر از ۱۲۰۰۰ یا کمتر از ۴۰۰۰ یا باندسل بیشتر از ۱۰٪<br>• تعداد تنفس بیشتر از ۲۰ بار در دقیقه یا PaCo2 کمتر از ۳۲mm/Hg |
| ▣ مشخصات بیمار | • سن بیشتر از ۵۵ سال<br>• چاقی (BMI بیشتر از ۳۰)<br>• بیماری‌های همراه |
| ▣ یافته‌های آزمایشگاهی | • BUN برابر یا بیشتر از ۲۰mg/dl یا افزایش BUN در ۲۴ ساعت اول بستری موجب مرگ‌ومیر بیشتری می‌شود<br>• کراتی‌نین بیشتر از ۱/۸mg/dl در ۲۴ ساعت اول<br>• هماتوکریت مساوی یا بیشتر از ۴۴ در هنگام بستری یا کاهش نیافتن هماتوکریت در ۴۸-۲۴ ساعت اول با وجود جایگزینی مایعات، نشان‌دهنده پانکراتیت شدید است<br>• مارکرهای سرمی نشان‌دهنده التهاب سیستمیک؛ CRP بیشتر از ۱۵۰mg/dl |
| ▣ یافته‌های تصویربرداری | • پلورال افیوژن<br>• نکروز پانکراس<br>• تجمع حاد مایع در اطراف پانکراس |
| ▣ سیستم امتیازدهی رانسون | • ۵ فاکتور هنگام پذیرش<br>- سن بیشتر از ۵۵ سال<br>- WBC بیشتر از ۱۶۰۰۰<br>- قند خون بیشتر از ۲۰۰mg/dl<br>- LDH بیشتر از ۳۵۰IU/L<br>- AST بیشتر از ۲۵۰IU/L<br>• ۶ معیاری که بعد از ۴۸ ساعت اول اندازه‌گیری می‌شوند<br>- کاهش هماتوکریت بیشتر از ۱۰<br>- BUN بیشتر از ۵mg/dl<br>- Po2 کمتر از ۶۰mm/Hg<br>- Base deficit بیشتر از ۴mEq/L<br>- کلسیم سرم کمتر از ۸mg/dl<br>- کمبود مایع بیشتر از ۶ لیتر<br>• توجه: اگر ۳ تا ۵ معیار رانسون وجود داشته باشد، میزان مرگ‌ومیر ۲۰-۱۰٪ است؛ ولی اگر ۶ معیار و بیشتر وجود داشته باشد، مرگ و میر بیشتر از ۵۰٪ خواهد بود |
| ▣ سیستم امتیازدهی APACHE II | با دادن امتیاز به سن، ضربان قلب، درجه حرارت بدن، تعداد تنفس، فشار متوسط شریانی، Pao2، pH، پتاسیم، سدیم، کراتی‌نین، هماتوکریت، WBC، GCS و وضعیت سلامتی قبلی بیمار محاسبه می‌گردد |
| ▣ سیستم امتیازدهی BISAP | ۵ عامل زیر در ۲۴ ساعت اول: BUN بیشتر از ۲۵mg/dl، اختلال در وضعیت منتال (GCS کمتر از ۱۵)، نشانه‌های SIRS، سن بیشتر از ۶۰ سال و پلورال افیوژن در تصویربرداری؛ هریک از موارد فوق یک امتیاز به امتیاز کلی اضافه می‌کند. میزان مورتالیتی با امتیاز ۳ برابر با ۵/۳٪، با امتیاز ۴ برابر با ۱۲/۷٪ و با امتیاز ۵ برابر با ۲۲/۵٪ است |

**نحوه Approach:** بلافاصله باید FNA تحت گاید CT جهت رنگ‌آمیزی گرم و کشت مواد نکروزه انجام و درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی آغاز شود. آنتی‌بیوتیک‌هایی که به بافت پانکراس نفوذ می‌کنند، عبارتند از: **سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها، کینولون‌ها و مترونیدازول‌ها**. این آنتی‌بیوتیک‌ها برای نکروز عفونی به کار می‌روند.

▣ **طبقه‌بندی پانکراتیت:** برای تعیین شدت پانکراتیت، این بیماری به انواع **خفیف، متوسط و شدید** تقسیم می‌شوند.

● **پانکراتیت خفیف:** ۸۰٪ موارد پانکراتیت در این گروه قرار دارند و ۵٪ موارد مرگ‌ومیر را شامل می‌شوند (شایع‌ترین نوع). در پانکراتیت خفیف، نارسایی ارگانی و نکروز پانکراس وجود ندارد. این بیماران نیازی به تصویربرداری نداشته و در طی چند روز به وضعیت طبیعی باز می‌گردند.

▣ **پانکراتیت متوسط:** با نارسایی ارگانی گذرا یا عوارض موضعی یا سیستمیک در غیاب نارسایی ارگانی پایدار مشخص می‌گردد. عوارض موضعی عبارتند از: **نکروز پانکراس (با یا بدون عفونت) و تجمع مایع در اطراف پانکراس.** مرگ‌ومیر این نوع از پانکراتیت شدید کمتر است.

▣ **پانکراتیت شدید:** با وجود **نارسایی ارگانی که بیشتر از ۴۸ ساعت ادامه** یابد، مشخص می‌شود. پانکراتیت شدید در ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران رخ می‌دهد. اکثر بیماران با نارسایی ارگانی مبتلا به پانکراتیت نکروزان هستند. **دستگاه تنفسی، کلیوی و قلبی عروقی** بیشترین ارگان‌های گرفتار هستند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** مرگ زودرس (در طی هفته اول) در این بیماران به علت **نارسایی چند ارگانی** بوده در حالی که مرگ دیررس به دلیل **عفونت موضعی یا سیستمیک** می‌باشد.

**نکته:** ریســـک مرگ و عفونت با **شدت بیماری و نکروز پانکراس** ارتباط دارد. چون اکثر بیماران در هنگام بســـتری دچار نکروز یا نارســـایی ارگانی نمی‌باشـــند باید از روش‌های پیش‌بینی کننده جهت ابتلا به بیماری شدید اســـتفاده نمود. به این منظور از ترکیبی از **علائم بالینی، سیستم امتیازدهی، مارکرهای سرمی و CT-Scan با کنتراست** استفاده می‌شود.

**عوامل موثـــر در پیش‌آگهی:** عواملی که پیش‌آگهـــی را بد می‌کنند را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود.

- **عوامل فردی:** سن بالا و چاقی
- **یافته‌هـــای آزمایشـــگاهی:** عوامل آزمایشـــگاهی که موجـــب افزایش مرگ‌ومیر می‌شوند، عبارتند از: ۱- بالابودن BUN در هنگام پذیرش یا افزایش آن در طی ۲۴ ساعتِ اول بستری، ۲- تجمع مایع در فضای سوم که با هماتوکریت ۴۴ یا بیشتر مشخص می‌گردد. ۳- CRP بیشتر از ۱۵۰mg/dl (با حساسیت ۸۰٪ و اختصاصیت ۷۶٪، ارزش اخباری مثبت ۶۷٪ و ارزش اخباری منفی ۸۶٪)
- **یافته‌هـــای تصویربرداری:** یافته‌هـــای تصویربـــرداری کـــه حاکی از پیش‌آگهی بد هستند، عبارتند از:
  - ۱- افیوژن پلور در Chest X Ray در طی ۲۴ ساعت اول
  - ۲- نشانه‌های نکروز پانکراس
- **اختلال در عملکرد ارگان‌ها:** پانکراتیت شدید با اختلال عملکرد ارگان‌ها مشخص می‌شود؛ ویژگی‌های اختلال عملکرد ارگان‌ها عبارتند از:
  - ۱- **شوک:** فشارخون سیستولیک کمتر از ۹۰mm/Hg
  - ۲- **نارسایی تنفسی:** Pao2 کمتر یا مساوی با ۶۰mm/Hg
  - ۳- **آسیب حاد کلیوی:** کراتی‌نین بیشتر از ۲mg/L بعد از هیدراتاسیون

**توجه:** SIRS موجب افزایش احتمال اختلال عملکرد چندارگانی و نکروز پانکراس می‌شود.

**مثال:** خانم ۵۸ ســـاله‌ای با علایم درد شدید اپیگاستر، تهوع و استفراغ در بیمارســـتان بستری شده است. در زمان بستری آمیلاز سرم ۶ برابر طبیعی است. سونوگرافی، تورم یکنواخت پانکراس را نشان می‌دهد. دو روز بعد بیمار همچنان از درد شکم شاکی است. هموگلوبین از ۱۴ به ۱۱ و BUN از ۱۵ به ۴۰ و Cr از ۰/۷ به ۱/۳ رسیده است. $PaO_2$=55 است. اقدام مناسب بعدی کدام است؟

*(دستیاری ـ اسفند ۸۴)*

الف) CT-Scan اسپیرال شکم
ب) MRI شکم
ج) لاپاراتومی
د) MRCP با گادولینیوم

الف ب ج د

**مثال:** آقای ۵۴ ساله‌ای به علت پانکراتیت حاد شدید ناشی از هیپرلیپیدمی در ICU بستری شده اســـت (Ranson score=7). بعد از گذشت ۱۰ روز بستری و تحت درمان با ایمی‌پنم و TPN بیمار دچار تب می‌شـــود. در بررسی آزمایشگاهی لکوسیتوز دارد. کشت خون و ادرار منفی است. در CT-Scan انجام شده تقریباً ۵۰ درصد پانکراس دچار نکروز شده است. مناسب‌ترین اقدام بعدی کدام است؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۶)*

الف) شروع درمان ضدقارچی سیستمیک
ب) FNA پانکراس تحت هدایت CT
ج) دبریدمان جراحی پانکراس
د) ERCP

الف ب ج د

**مثال:** بیمار خانم ۶۸ ســـاله‌ای اســـت که با درد شدید شـــکم به اورژانس مراجعه نموده اســـت. در بدو ورود فشـــار خون بیمار ۱۱۰/۷۰ و نبض بیمار ۱۱۲ در دقیقه می‌باشد. در بررســـی بیمار BMI=28 است. در بررسی شرح حال قدیمی بیمـــار یک نوبـــت حملـــه پانکراتیت را ۶ ماه پیـــش به علت ســـنگ صفراوی را می‌دهد. ولی فاقد بیماری زمینه‌ای می‌باشـــد. بیمار چند تا از عوامل خطر برای شدت بیماری پانکراتیت حاد را دارد؟

*(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) ۱
ب) ۲
ج) ۳
د) ۴

الف ب ج د

**مثال:** بیماری مبتلا به پانکراتیت حاد تمام موارد آزمایشـــگاهی زیر نشانه پروگنوز بد بیماری است، بجز:

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) Cr=3 mg/dl
ب) Hct=55٪
ج) LDH=350 U/dl
د) $PaO_2$=50 mmHg

الف ب ج د



## درمان

درمان ســـریع پانکراتیت حاد موجب کاهش شـــدت، مورتالیتی و عوارض می‌شـــود. پیشـــگیری از عوارض بســـتگی به مانیتورینگ بیمار، هیدراتاسیون شـــدید و تشخیص زود هنگام نکروز پانکراس و سنگ کلدوک دارد. مبتلایان به پانکراتیت حاد در صورت امکان باید در ICU بستری شوند.

**درمان‌های حمایتی:** مبتلایـــان به پانکراتیت حاد با **هیدراتاســـیون شـــدید وریـــدی، مســـکن‌های تزریقی و اســـتراحت به روده** درمان می‌شـــوند. **اکســـیژن کمکی** در آغاز درمان برای تمام بیماران توصیه می‌شود. در بیمارانی که **تهوع، استفراغ، و ایلئوس** دارند، کارگذاری **NG-Tube** اندیکاسیون دارد.

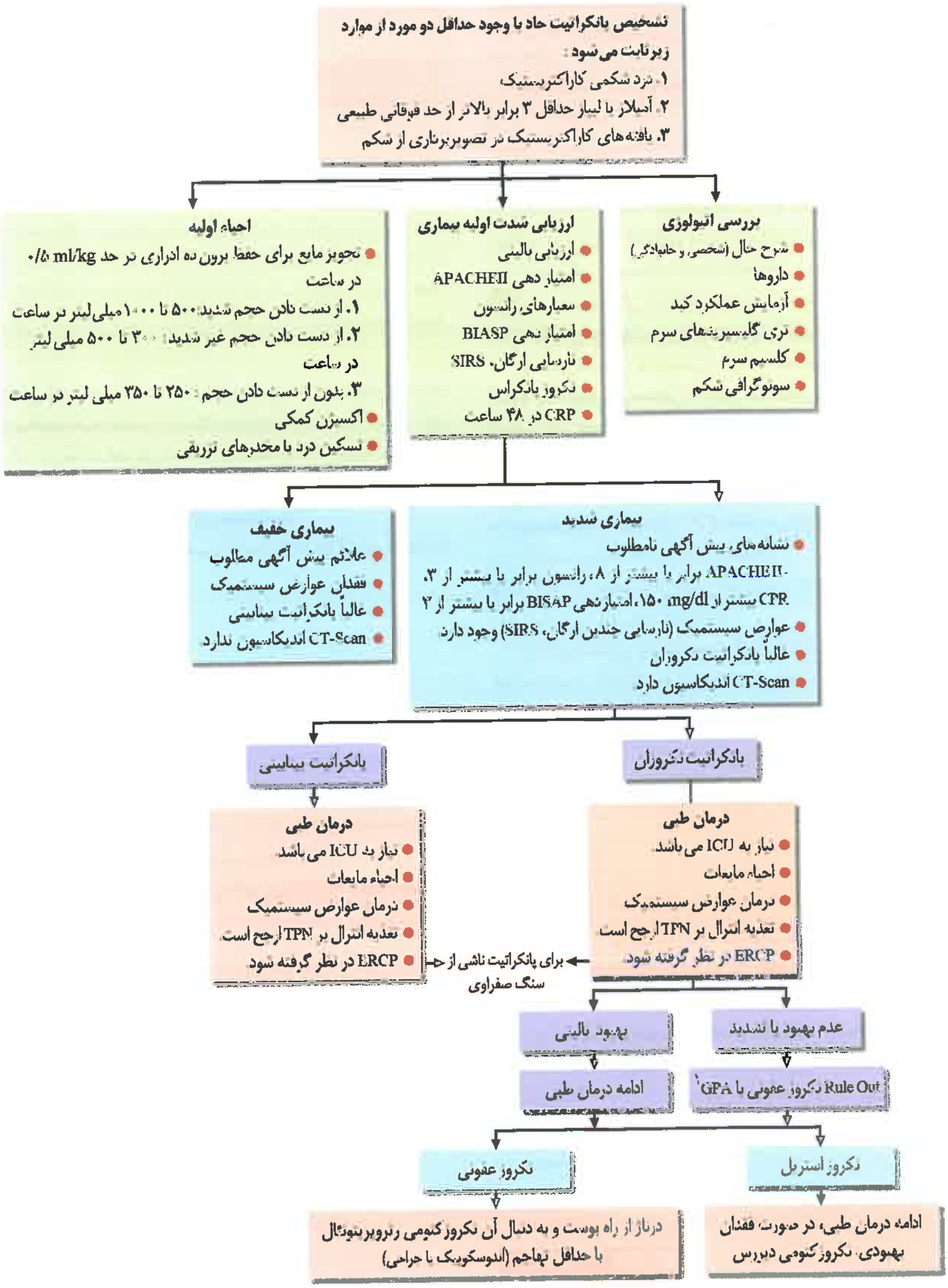
**توجه:** داروهایـــی کـــه ســـبب اســـتراحت پانکراس می‌شـــوند (مثل سوماتواســـتاتین، گلوکاگون، کلسی‌تونین، H2 بلوکر) و مهارکننده‌های آنزیمی (ماننـــد آپروتینین و گابکســـات مزیـــلات) در کاهش عـــوارض و مرگ‌ومیر موثر نیستند.

**آنتی‌بیوتیک:** در **نکروز استریل**، آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود؛ ولی در **نکروز عفونی**، آنتی‌بیوتیک مناسب قبل از تایید تشخیص باید آغاز شود. پس از آماده شدن جواب کشت، **باید با آنتی‌بیوتیک انتخابی ادامه یابد.**

**احیای مایعات:** مایع درمانی **شـــدید** در مراحـــل اولیه پانکراتیت حاد نقش بســـیار مهمی دارد. هیدراتاســـیون شـــدید اولیه موجـــب کاهش **نکروز پانکراس و نارسایی ارگانی** می‌شود.

**نکته‌ای بســـیار مهم:** کریستالوئیدها (به‌ویـــژه رینگرلاکتـــات)، مایع درمانی انتخابی هستند. **رینگرلاکتات** با یک دوز **بولوس** آغاز می‌شود و سپس با سرعت **۲۵۰ تا ۵۰۰ سی‌سی در ساعت انفوزیون** می‌شود.

**ضد دردها:** پزشـــک می‌تواند از ضددردها و مسکن‌ها استفاده نماید. بیمارانی که به طور مکرر ضددردهای مخدر (نارکوتیک) دریافت می‌کنند باید تحت **مانیتورینگ اشـــباع اکســـیژن** قرار گیرند؛ چرا که احتمال عدم تشخیص هیپوکسی وجود دارد.




۱ـ آسپیراسیون پرکوتانئوس با گاید CT (GPA)

**شکل ۶-۹.** *الگوریتم درمان و Management پانکراتیت حاد*

▣ **حمایت تغذیه‌ای:** حمایت تغذیه‌ای بسته به شدت پانکراتیت حاد به قرار زیر است:

● **پانکراتیت خفیف:** در این بیماران با از بین رفتن درد و بازگشت اشتها، می‌توان از **تغذیه خوراکی** استفاده نمود. شروع تغذیه با غذاهای جامد کم‌چرب به اندازه مایعات صاف بی‌خطر است.

● **پانکراتیت شدید:** در مبتلایان به پانکراتیت شدید یا کسانی که احتمال می‌رود تا ۷-۵ روز نمی‌توانند تغذیه خوراکی داشته باشند باید از تغذیه کمکی استفاده کرد. روش تغذیه کمکی ارجح، **تغذیه روده‌ای از طریق NG-Tube** است، چرا که نسبت به تغذیه وریدی موجب کاهش عفونت، نارسایی ارگان‌ها، مرگ‌ومیر و مداخله جراحی می‌شود. تغذیه وریدی فقط برای بیمارانی به کار می‌رود که نمی‌توانند جذب روده‌ای داشته باشند یا نتوان برای آنها NG-Tube کارگذاری کرد.

**مثال:** آقای ۶۵ ساله با درد شدید شکم و استفراغ که از ۶ ساعت قبل ایجاد گردیده است، مراجعه نموده است. **درد بیمار در وضعیت خمیده به جلو، تسکین مختصر می‌یابد.** در معاینه تندرنس شدید اپیگاستر دارد. آزمایشات بیمار به شرح زیر می‌باشد: WBC=9000، Hb=15 و Amylase=500u /L (NL<90) انجام کدام اقدام درمانی در ۲۴ ساعت اول مهم‌تر است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) شروع اکترئوتاید

ب) هیدراتاسیون مناسب

ج) درمان با پنتوپرازول تزریقی

د) درمان با آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف

الف ■ ج د

**مثال:** مرد ۴۰ ساله‌ای با درد شدید اپیگاستر همراه با **تهوع و استفراغ** به اورژانس مراجعه کرده است. در آزمایشات انجام شده **آمیلاز و لیپاز سرم ۴ برابر نرمال است** و در سونوگرافی فقط **ادم منتشر پانکراس** گزارش شده است. تمام اقدامات درمانی زیر برای این بیمار مناسب است، **بجز:**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) مایع‌درمانی کافی

ب) تجویز مسکن

ج) تجویز آنتی‌بیوتیک

د) شروع رژیم غذایی به محض کاهش علائم

الف ب ■ د

**مثال:** مرد ۱۹ ساله‌ای با درد شدید ناحیه اپیگاستر به اورژانس مراجعه و با توجه به **آمیلاز بالا** برای وی تشخیص **پانکراتیت حاد** مطرح شده است. کدام اقدام تشخیصی یا درمانی در وی اولویت دارد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) مایع درمانی با رینگرلاکتات و کنترل درد با پتیدین

ب) آنتی‌بیوتیک تراپی و کنترل درد با پتیدین

ج) کنترل درد با پتیدین و سونوگرافی شکم

د) مایع‌درمانی با رینگرلاکتات و سونوگرافی شکم

■ ب ج د

## درمان عود و نکروز

▣ **پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی:** خطر عود در پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی ۵۰ تا ۷۵٪ در طی ۶ ماه است، لذا **کله‌سیستکتومی قبل از ترخیص** در بیماران مبتلا به پانکراتیت خفیف ناشی از سنگ صفراوی توصیه می‌گردد. در پانکراتیت شدید ناشی از سنگ صفراوی، کله‌سیستکتومی اغلب به تاخیر انداخته می‌شود. **ERCP اورژانسی** جهت شناسایی برداشتن سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که علائم انسداد صفراوی دارند (که با تصویربرداری یا تست آزمایشگاهی تایید شده است)، اندیکاسیون دارد.

**توجه:** در بیمارانی که کاندید کله‌سیستکتومی نیستند می‌توان از **اسفنکتروتومی صفراوی بدون برداشتن کیسه صفرا** استفاده کرد.

▣ **نکروز استریل پانکراسی و خارج پانکراسی:** نکروز استریل پانکراس معمولاً با **درمان‌های حمایتی** در طی هفته‌های اول، درمان می‌شود؛ حتی اگر نارسایی چندارگانی وجود داشته باشد. پس از رفع التهاب حاد پانکراس و محدود شدن نکروز به یک ساختار کپسول‌دار می‌توان جهت رفع درد شکمی، تهوع ناشی از فشار خارجی به معده و دئودنوم و یا توکسیسیته سیستمیک اقدام به **دبریدمان** نمود. دبریدمان، **۶-۴ هفته پس از پانکراتیت** انجام می‌شود (به روش آندوسکوپیک، جراحی یا رادیولوژیک).

**نکته‌ای بسیار مهم:** **نکروز بدون علامت پانکراس بدون توجه به محل و شدت، نیازی به مداخله ندارد.**

▣ **نکروز عفونی پانکراسی و خارج پانکراسی:** درناژ یا دبریدمان و یا هردو بهترین درمان برای نکروز عفونی پانکراس می‌باشد. در اکثر بیماران تشخیص نکروز عفونی پانکراس به کمک **FNA** قبل از انجام مداخله تایید می‌شود؛ به علت وجود نتایج منفی کاذب، در صورت شک به نکروز عفونی پانکراس حتی در صورت عدم اثبات باید **دبریدمان** صورت گیرد. بهتر است دبریدمان جراحی، **۴ هفته بعد از شروع بیماری** انجام شود تا بافت نکروزه مایع شده و دیواره‌ای به دور نکروز پانکراسی ایجاد گردیده باشد. **درناژ و دبریدمان پرکوتانئوس** هم اکنون روش ارجح است. در مبتلایان به نکروز عفونی ابتدا باید **آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف** تجویز شود **(شکل ۷-۹)**.

**مثال:** زن ۴۰ ساله‌ای با درد شدید شکم مراجعه کرده است. با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی تشخیص پانکراتیت حاد شدید مطرح است. در CT-Scan، **پانکراتیت نکروزان** دارد و با توجه به بدتر شدن علائم بالینی علی‌رغم درمان، آسپیراسیون ناحیه **نکروزه با گاید CT** انجام می‌شود و بر این اساس، **نکروز عفونی** مطرح می‌شود. بهترین اقدام درمانی که توصیه می‌کنید کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) شروع آنتی‌بیوتیک و ادامه درمان آن تا بهبود علائم

ب) دبریدمان جراحی

ج) TPN

د) تجویز سوماتو استاتین

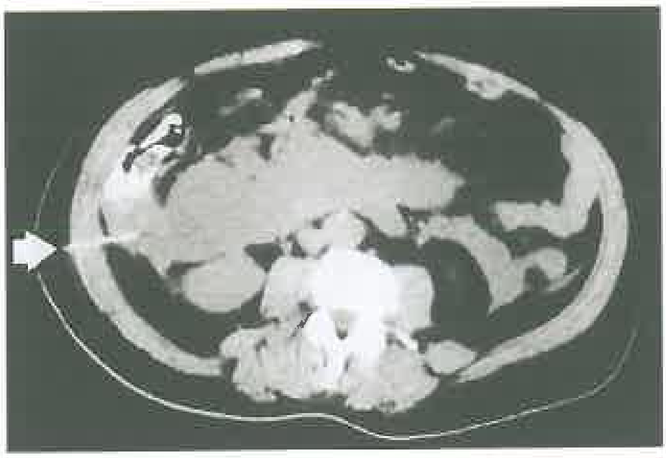
الف ■ ج د

**مثال:** بیمار آقایی است ۶۵ ساله که به علت درد RUQ، زردی و تب ۳۹/۵ درجه سانتی‌گراد مراجعه کرده است.

WBC=17500 (PMN= 85%)

Serum Amylase= 2000U/L

LDH=600U/L BS=350mg/dl AST=120U/L



شکل ۷-۹. آسپیراسیون و درناژ از راه پوست با گاید CT

ALT=135U/L ALP=650U/L
T.Bil=9.5mg/dl D.Bil=7mg/dl

**در سونوگرافی، قطر مجرای مشترک صفراوی ۱۵ میلی‌متر و کیسه صفرا سنگ‌های متعدد دارد. پانکراس به طور منتشر بزرگ است. برای بیمار سفتریاکسون یک گرم هر ۱۲ ساعت IV شروع شد که سه روز بعد تب ادامه داشت و آزمایشات و حال عمومی بیمار تغییر عمده‌ای نداشت. کدام یک از موارد زیر صحیح است؟**

*(ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی ـ مرداد ۹۰)*

الف) Urgent ERCP
ب) آندوسونوگرافی
ج) تغییر آنتی‌بیوتیک
د) MRCP

الف ب ج د

## پانکراتیت مزمن

### تعریف

پانکراتیت مزمن با **التهاب، فیبروز و از بین رفتن غیرقابل برگشت عملکرد اگزوکرین و آندوکرین پانکراس** مشخص می‌شود. این بیماری برخلاف پانکراتیت حاد، غیرپیشرونده است.

**توجه:** حملات راجعه پانکراتیت حاد ممکن است موجب پانکراتیت مزمن شوند و از طرفی در پانکراتیت مزمن ممکن است با شدت یافتن بیماری، پانکراتیت حاد رخ بدهد.

### اتیولوژی

پانکراتیت مزمن به دو نوع **انسدادی و غیرانسدادی** تقسیم می‌شود. شایع‌ترین علت غیرانسدادی، **الکلیسم مزمن (۷۵٪ موارد)** است. اگر الکل به همراه **سیگار** مصرف شود، اثر سینرژیست دارند. دومین علت پانکراتیت مزمن، **پانکراتیت ایدیوپاتیک** است (۲۰٪ موارد). **هیپرتری‌گلیسیریدمی و هیپرکلسمی** از علل مهم متابولیک پانکراتیت مزمن هستند. علل پانکراتیت حاد در جدول ۲-۹ آورده شده‌اند.

**جدول ۲-۹. علل پانکراتیت مزمن**

■ **علل غیرانسدادی**
- الکل
- ایدیوپاتیک (۱۰ تا ۲۰٪ موارد)
- تروپیکال
- ژنتیک (تریپسینوژن کاتیونیک، CFTR، کموتریپسین C، SPINK1)
- تروماتیک
- اتوایمیون
- ایسکمی عروقی
- متابولیک: هیپرتری‌گلیسیریدمی و هیپرکلسمی

■ **علل انسدادی**
- انسداد خوش‌خیم: اختلال عملکرد اسفنکتر اودی، پانکراس دو قسمتی، پس از تروما
- انسداد نئوپلاستیک: تومورهای آمپول یا سیستم مجاری

**نکته‌ای بسیار مهم:** پانکراتیت ناشی از **سنگ صفراوی** که عامل اصلی پانکراتیت حاد می‌باشد؛ هیچ‌وقت موجب پانکراتیت مزمن نمی‌شود.

### تظاهرات بالینی

■ **درد:** **درد اپیزودیک یا مداوم مهم‌ترین علامت پانکراتیت مزمن می‌باشد.** درد پانکراتیت مزمن به طور مشخص در **اپیگاستر** وجود داشته و اغلب **به پشت** تیر می‌کشد و گاهاً **با تهوع و استفراغ** همراه است. درد این بیماران **با نشستن یا خم شدن** به جلو تسکین می‌یابد. درد اغلب **۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از غذا خوردن** ایجاد می‌شود. درد در ابتدا به صورت حمله‌ای می‌باشد و با پیشرفت بیماری به صورت مداوم در می‌آید.

■ **نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس:** بعضی از بیماران درد ندارند بلکه دچار نارسایی اگزوکرین و آندوکرین پانکراس می‌شوند. نارسایی پانکراس تا هنگامی که ۹۰٪ فعالیت پانکراس از بین نرود، ایجاد نمی‌گردد. تظاهرات نارسایی پانکراس به قرار زیر هستند:

۱- **استئاتوره** اکثراً قبل از کمبود پروتئین رخ می‌دهد.

۲- سوءجذب **ویتامین‌های محلول در چربی (A, D, K, E) و ویتامین B12**، اگرچه کمبود علامت‌دار ویتامین‌ها شیوع کمتری دارند. از آنجایی که کاهش جذب ویتامین D موجب **استئوپنی، استئوپروز و شکستگی** می‌شود، ارزیابی متناوب **سطح ویتامین D و دانسیتومتری** توصیه می‌گردد.

۳- **عدم تحمل گلوکز** گاهی در پانکراتیت مزمن رخ می‌دهد ولی دیابت آشکار اکثراً در اواخر سیر بیماری ایجاد می‌شود. دیابت ناشی از پانکراتیت مزمن با دیابت نوع I متفاوت است.

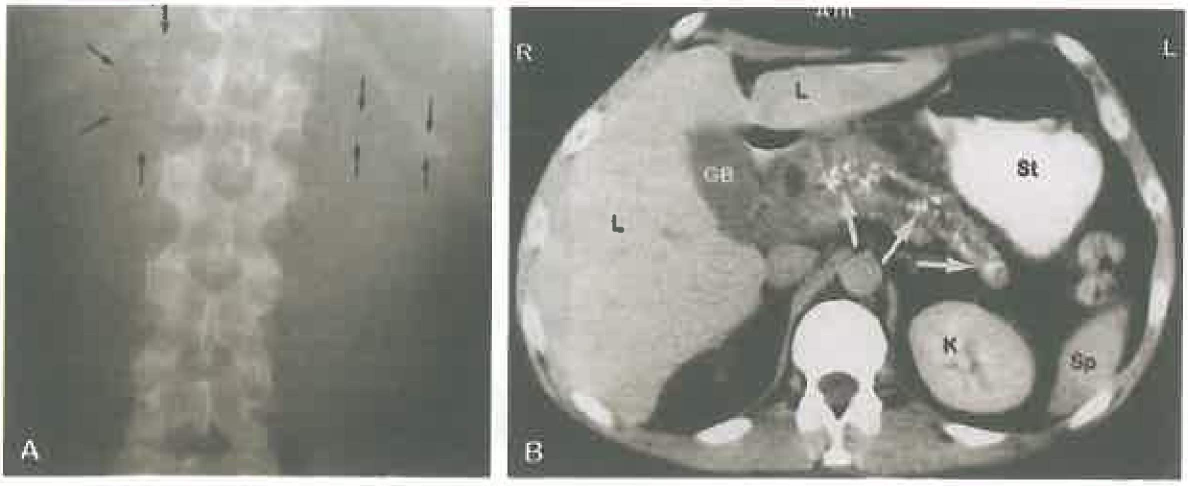
■ **تشخیص اتفاقی:** گروهی از مبتلایان به پانکراتیت مزمن بی‌علامت هستند به صورت تصادفی در تصویربرداری تشخیص داده می‌شوند.

**مثال:** **مرد ۵۲ ساله‌ای با اسهال ۸ ماهه و دفع مدفوع چرب، بدبو و چسبناک مراجعه نموده است. در شرح حال بیمار مصرف الکل را ذکر می‌کند. کدام تشخیص محتمل‌تر است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) مصرف ملین
ب) هیپرتیروئیدی
ج) پانکراتیت مزمن
د) بیماری التهابی روده

الف ب ج د




شکل ۸-۹. کلسیفیکاسیون در پانکراتیت مزمن. شکل (A): کلسیفیکاسیون پانکراس در عکس ساده شکم، شکل (B): کلسیفیکاسیون پانکراس در CT-Scan

## تشخیص

چون بیوپسی مستقیم پانکراس بسیار خطرناک است، تشخیص پانکراتیت مزمن بر اساس **تست‌های غیرمستقیم ساختاری و عملکردی پانکراس** می‌باشد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** **آمیلاز و لیپاز سرم** در پانکراتیت مزمن، **طبیعی** هستند؛ لذا بر اساس آنزیم‌های پانکراسی نمی‌توان پانکراتیت مزمن را تایید یا Rule Out نمود.

**تست‌های عملکردی:** تست‌های عملکردی تا هنگامی که ۹۰٪ آنزیم‌های پانکراس کاهش نیابند، مثبت نمی‌شوند، لذا برای تشخیص مراحل اولیه نارسایی پانکراسی غیرحساس هستند. تست‌های غیرمستقیم عملکرد پانکراس که در دسترس هستند عبارتند از: **آنالیز چربی مدفوع، الاستاز مدفوع و تریپسین سرم**. تست‌های عملکردی پانکراس در زیر توضیح داده شده‌اند:

● **تست تحریکی سکرتین:** در این تست پاسخ سلول‌های مجاری پانکراس به سکرتین در ترشح $HCO3^-$ سنجیده می‌شود. در اوایل سیر پانکراتیت مزمن ترشح $HCO3^-$ در پاسخ به سکرتین مختل می‌شود. این تست در تشخیص مراحل اول پانکراتیت مزمن بسیار حساس است (حساسیت ۹۵٪). $HCO3^-$ کمتر از ۸۰ mEq/L نشان‌دهنده نارسایی پانکراس است.

۱- این تست کمتر در بالین بیمار استفاده می‌گردد چون برای بیمار ناخوشایند است.

۲- تست تحریکی سکرتین برای بیمارانی به کار می‌رود که درد شکمی مزمن دارند اما نتایج رادیوگرافیک منفی یا مشکوک است.

● **تست چربی مدفوع ۷۲ ساعته:** این تست جهت تشخیص استئاتوره (چربی مدفوع بیشتر از ۷ گرم در روز) به کار برده می‌شود. این تست نه اختصاصی می‌باشد و نه حساسیت کافی دارد.

● **سنجش الاستاز مدفوع:** جهت تشخیص نارسایی اگزوکرین پانکراس به کار می‌رود. در نارسایی خفیف پانکراس الاستاز مدفوع کمتر از ۲۰۰ µg در هر گرم مدفوع است ولی در نارسایی شدید کمتر از ۱۰۰ µg است.

● **سنجش تریپسین سرم:** میزان پایین تریپسین سرم برای **پانکراتیت مزمن پیشرفته** اختصاصی می‌باشد ولی در موارد خفیف تا متوسط حساس نمی‌باشد.

**تست‌های ساختاری:** نشانه‌هایی که به نفع پانکراتیت مزمن هستند، عبارتند از:

۱- **اختلالات مجاری:** دیلاتاسیون، سنگ و نامنظمی مجرا

۲- **اختلالات پارانشیم:** کلسیفیکاسیون، هموژنیسیته غیریکنواخت و آتروفی

۳- **تغییرات حدود پانکراس**

۴- **کیست کاذب**

**توجه:** مطالعات **رادیوگرافیک** ممکن است در مراحل اولیه پانکراتیت مزمن، **مبهم یا طبیعی** باشند.

● **عکس ساده شکم:** عکس ساده شکم می‌تواند برای تشخیص **کلسیفیکاسیون‌های پانکراس** به کار رود. کلسیفیکاسیون پانکراس در ۲۰٪ پانکراتیت‌های مزمن ناشی از الکل مشاهده می‌گردد. عکس ساده شکم **اولین** تست تشخیصی در پانکراتیت مزمن است؛ زیرا **آسان** و **ارزان** است.

● **CT-Scan:** کلسیفیکاسیون‌هایی که در عکس ساده مشاهده نمی‌شود را می‌توان به کمک CT-Scan به راحتی تشخیص داد. در CT-Scan می‌توان دیلاتاسیون مجاری پانکراس، آتروفی پانکراس و تجمع مایع (کیست‌های کاذب) را نیز مشاهده کرد (**شکل ۸-۹**).

**نکته‌ای بسیار مهم:** کلسیفیکاسیون **پانکراس** پاتوگنومونیک **پانکراتیت مزمن** است.

● **ERCP:** برای به تصویرکشیدن مجاری صفراوی بسیار مناسب است. عارضه اصلی ERCP، ایجاد پانکراتیت حاد است (۵٪ موارد). **از ERCP نباید برای اقدامات تشخیصی استفاده کرد، بلکه در بیمارانی که پانکراتیت مزمن در آنها تشخیص داده شده و نیاز به درمان آندوسکوپیک دارند، از ERCP استفاده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).**

● **MRCP (کلانژیو پانکراتوگرافی از طریق MRI):** یک روش تصویربرداری غیرتهاجمی است که می‌تواند تصاویری مشابه ERCP نشان دهد اما خطر پانکراتیت حاد را ندارد. MRCP فقط در موارد بیماری پیشرفته مجرای اصلی پانکراس مناسب است اما قادر به نشان دادن شاخه‌های فرعی مجاری پانکراسی نمی‌باشد.

● **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS):** EUS به اندازه یا حتی بیشتر از

سایر تست‌های عملکردی و ساختاری برای تشخیص پانکراتیت مزمن حساس است. معیارهای Rosemont برای تشخیص پانکراتیت مزمن به کمک EUS عبارتند از:

**الف) معیارهای ماژور**

۱- یک منطقه هایپراکو به همراه Shadowing که نشان‌دهنده سنگ مجرا است

۲- لبوله شدن پانکراس با نمای لانه زنبوری (Honeycombing)

**ب) معیارهای مینور**

۱- کیست‌ها

۲- دیلاتاسیون مجرای اصلی پانکراس (بیشتر یا مساوی ۳/۵ میلی‌متر)

۳- لبه‌های نامنظم مجرای پانکراسی

۴- دیلاتاسیون شاخه‌های فرعی (بیشتر یا مساوی یک میلی‌متر)

۵- دیواره مجرای هایپراکو

۶- رشته رشته شدن پارانشیم (Parenchymal Strands)

۷- یک منطقه هایپراکو بدون Shadowing

۸- لبوله شدن با لبول‌های ناهموار

**توجه:** در فقدان این معیارها تشخیص پانکراتیت مزمن غیرمحتمل است در حالی که وجود **۴ معیار یا بیشتر** احتمال پانکراتیت مزمن بسیار بالاست حتی اگر سایر تست‌های عملکرد و تصویربرداری طبیعی باشند.

**نتیجه‌گیری:** همکاران گرامی از توضیحات ارائه شده در **کتاب سسیل ۲۰۱۶** می‌توان نتیجه گرفت که:

۱- **EUS** نقش بسیار مهمی در تشخیص پانکراتیت مزمن دارد.

۲- برای تشخیص پانکراتیت مزمن از ERCP نباید استفاده کرد و بهتر است از **MRCP** استفاده نمود.

۳- بهترین روش برای تشخیص کلسیفیکاسیون پانکراس، **CT-Scan** است.

**مثال** بیمار ۶۰ ساله‌ای با سابقه مصرف طولانی **الکل** با **دردهای مزمن شکمی** با انتشار به **پشت** از دو سال پیش و ابتلا همزمان به **دیابت** و **استئاتوره** مراجعه کرده است. در عکس ساده و CT-Scan شکم، **کلسیفیکاسیون منتشر در پانکراس** مشهود است. برای تشخیص پانکراتیت مزمن در این مرحله انجام کدام یک از موارد زیر ضروری است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۴)*

الف) تست سکرتین　　ب) ERCP

ج) MRCP　　د) اقدام تشخیصی دیگری لازم نیست

الف ب ج د

**مثال** بیمار زن ۵۰ ساله‌ای با سابقه اعتیاد به **الکل** با علائم **درد شکم و نفخ و افزایش صداهای روده‌ای و استئاتوره** مراجعه نموده است. در بررسی آزمایشگاهی MCV=110 ft و Hb=10 gr/dl دارد. جهت تشخیص بیماری نامبرده اقدام بعدی شما چیست؟

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) اندازه‌گیری الاستاز مدفوعی با تست گاسترین

ب) انجام کشت کمی آسپیره روده باریک

ج) انجام تست سکرتین وریدی با توپاژ اثنی‌عشر

د) انجام تست تنفسی با گزیلوز نشاندار با کربن ۱۴

الف ب ج د

**مثال** فردی به علت **شکم دردهای متناوب** که به تازگی دچار **افزایش قند خون ناشتا و تست تحمل گلوکز غیرطبیعی** شده است، با سابقه اسهال گاهگاهی که مشخصات **مدفوع چرب** را داشته است جهت بررسی مراجعه نموده است. اولین تست تشخیصی پیشنهادی شما در مورد این بیمار کدام یک از موارد زیر است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) تست تحریکی سکرتین　　ب) بررسی میزان چربی مدفوع

ج) عکس ساده شکم　　د) آمیلاز سرم

الف ب ج د

## درمان

**سوء جذب:** نارسایی اگزوکرین پانکراس به بهترین نحو به کمک مکمل‌های آنزیمی پانکراس درمان می‌شود. بیشتر فرآورده‌های تجاری حاوی پانکراتین هستند که از **لیپاز، آمیلاز، تریپسین و کموتریپسین** تشکیل گردیده‌اند.

۱- همراه با هر وعده غذایی اصلی باید **USP ۵۰۰۰۰ لیپاز** به بیمار داده شود. برای میان وعده باید **USP ۲۵۰۰۰ لیپاز** تجویز شود.

۲- اگر ترشح اسید معده زیاد باشد باید **مهارکننده پمپ پروتون (PPI)** یا **H2 بلوکر** تجویز نمود تا آنزیم‌ها دیرتر غیرفعال شوند.

۳- اگر اقدامات فوق موثر نباشند، گام بعدی دریافت **چربی کمتر از ۵۰ گرم در روز** و همچنین جایگزینی با **تری‌گلیسیریدهای با زنجیره متوسط (MCT)** می‌باشد. MCT برای جذب به هیدرولیز احتیاج ندارد ولی بدمزه بوده و بیماران آن را تحمل نمی‌کنند.

**رشد بیشتر از حد باکتری‌ها** در ۲۵٪ بیماران رخ می‌دهد و موجب بدتر شدن استئاتوره می‌شود. رشد بیش از حد باکتری‌ها به علت **کم‌تحرکی روده ناشی از التهاب سر پانکراس** یا استفاده از **داروهای ضددرد مخدر** می‌باشد.

**درد:** مهم‌ترین چالش درمانی پانکراتیت مزمن، **کنترل درد شکمی** است. سیر درد شکمی قابل پیش‌بینی نیست؛ ممکن است با گذشت زمان بهبود یافته یا سال‌ها ادامه پیدا کند. درمان درد همواره قدم به قدم بوده و شامل اقدامات زیر است:

۱- **عدم مصرف سیگار و الکل:** این اقدامات موجب کاهش دفعات حملات درد، کاهش بدتر شدن فانکشن پانکراس و کاهش احتمال بدخیمی پانکراس می‌شود.

۲- **تغذیه و هیدراسیون:** وعده‌های غذایی **کم‌حجم** و **Low Fat** موثر هستند. **هیدراسیون** از شعله‌وری پانکراتیت جلوگیری می‌کند. استفاده از **MCT** موثر هستند که به علت اثرات **آنتی‌اکسیدانی و افزایش حداقلی کله‌سیستوکینین (CCK)** در مقایسه با سایر چربی‌ها می‌باشد.

۳- **ضددردها (آنالژزیک‌ها):** اکثر بیماران به داروهای مسکن نیاز دارند. ابتدا از **ترامادول** که یک اپیوئید با قدرت کم است استفاده می‌شود. احتمال معتاد شدن بیمار به مخدرهای اپیوئیدی **کمتر از ۲۰٪** است؛ البته این شانس در کسانی که در گذشته **الکل و سیگار** استفاده می‌کرده‌اند، بیشتر است.

۴- **سرکوب ترشح:** مکمل‌های خوراکی آنزیم‌های پانکراس با کاهش کله‌سیستوکینین (CCK) آندوژن درد را کاهش می‌دهند. درمان با دوزهای بالای **پانکرالیپاز بدون پوشش روده‌ای**[1] آغاز می‌شود. مصرف همزمان **مهارکننده‌های**

1- Non-enteric - Coated Pancrelipases

**ترشح اسید** به منظور پیشگیری از تخریب آنزیم‌ها توسط اسید معده ممکن است مفید باشد.

**۵- دستکاری انتقال نورونی:** پرگابالین به عنوان درمان کمکی در درد پانکراتیت مزمن توصیه گردیده است. همچنین می‌توان از ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، SSRIها و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین ـ نوراپی نفرین استفاده نمود.

**۶- آنتی‌اکسیدان‌ها:** مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها مانند **سلنیوم، ویتامین C و E و متیونین**، درد و استرس‌های اکسیداتیو را کم می‌کنند.

**۷- دکامپرشن آندوسکوپیک:** رفع فشار مجاری صفراوی به کمک آندوسکوپی در مواردی که انسداد در مجاری اصلی پانکراس وجود دارد موجب کاهش درد می‌شود. انسداد ممکن است به علت تنگی، سنگ یا اختلال عملکرد دریچه اودی باشد.

**۸- جراحی:** در بیمارانی که دیلاتاسیون مجرای اصلی پانکراس بیشتر از ۶ **میلی‌متر** است، درناژ جراحی مجاری پانکراس به همراه پانکراتیکوژژنوستومی لترال **(روش Puestow)** موجب کاهش درد در ۸۰٪ موارد می‌شود.

## درمان عوارض

عوارض پانکراتیت مزمن عبارتند از:

۱- فیستول‌های پانکراسی
۲- انسداد صفراوی
۳- کانسر پانکراس
۴- رشد بیش از حد باکتری‌ها در روده کوچک
۵- واریس معده ثانویه به ترومبوز ورید طحالی

▣ **فیستول‌های پانکراسی:** درمان فیستول‌های پانکراسی شامل Bowel rest، **استنت‌گذاری آندوسکوپیک در مجرای پانکراس و تجویز آنالوگ سوماتواستاتین** می‌باشد. اگر درمان‌های کانسرواتیو فوق موثر نباشد، **جراحی** اندیکاسیون می‌یابد.

▣ **عوارض عروقی:** عوارض عروقی پانکراتیت مزمن عبارتند از:

**۱- ترومبوز ورید طحالی:** چون ورید طحالی از خلف پانکراس عبور می‌کند ممکن است به دلیل التهاب ناشی از پانکراتیت یا بدخیمی دچار ترومبوز شود. ترومبوز ورید طحالی می‌تواند سبب **واریس منفرد فوندوس معده** شود. **خونریزی ناشی از واریس منفرد فوندوس معده** اندیکاسیون **اسپلنکتومی** می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**۲- آنوریسم کاذب:** یکی از عوارض پانکراتیت حاد و مزمن آنوریسم کاذب است. **CT-Scan با کنتراست** یا **MRI**، آنوریسم کاذب را به صورت **یک ساختمان عروقی دیلاته** نشان می‌دهد. **EUS به همراه داپلر**، جریان خون در آنوریسم کاذب را مشخص می‌نماید. **آنژیوگرافی مزانتریک** تشخیص را قطعی می‌کند و می‌تواند با آمبولیزاسیون انتخابی آن را درمان کند.

**توجه:** جراحی برای آنوریسم کاذب خونریزی دهنده دشوار بوده و مورتالیتی و موربیدیتی بالایی دارد.

▣ **انسداد صفراوی و دئودنوم:** انسداد علامت‌دار مجرای صفراوی یا دئودنوم یا هر دو در گروه اندکی از مبتلایان به پانکراتیت مزمن روی می‌دهد.

۱- درد بعد از غذاخوردن و سیری زودرس تظاهرات **انسداد دئودنوم** هستند.

۲- درد و کلستاز (گاهاً همراه با کلانژیت) حاکی از تنگی مجرای صفراوی است. از **استنت‌گذاری آندوسکوپیک** جهت درمان انسداد مجرای صفراوی استفاده می‌شود که البته اکثراً مقاوم به درمان هستند و احتیاج به درمان

**جدول ۳-۹. اختلالات ژنتیکی که خطر کانسر پانکراس را بالا می‌برد**

- پانکراتیت ارثی (ژن PRSS1)
- کانسر کولورکتال ارثی غیرپولیپوزی
- پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال
- موتاسیون در ژن BRCA2
- سندرم پوتز-جگرز (ژن STK11)
- سندرم خال ملانومی خانوادگی (ژن CDKN2A)
- آتاکسی تلانژکتازی
- سندرم فون هیپل لیندو

درازمدت دارند. در صورت شکست درمان آندوسکوپیک، **جراحی دکمپرشن صفراوی** اندیکاسیون دارد.

# کارسینوم پانکراس

## اپیدمیولوژی و ریسک فاکتورها

▣ **اپیدمیولوژی:** در **مردان** اندکی شایع‌تر است (نسبت ۱/۴ به ۱ مردان نسبت به زنان). بیشترین بروز در **دهه هفتم** زندگی می‌باشد. در **سیاه‌پوستان** هم شایع‌تر است.

▣ **ریسک فاکتورها:** **سیگار** مهم‌ترین ریسک فاکتور است که علت آن وجود **آمین‌های آروماتیک** است. **چاقی، فقدان فعالیت بدنی و دیابت** سایر ریسک فاکتورها هستند. بین **رژیم غذایی** و کانسر پانکراس رابطه قطعی پیدا نشده است اگرچه در بعضی از مطالعات بین **رژیم غذایی غربی (مثل گوشت دودی و فرآوری شده و همچنین چربی)** با کانسر پانکراس رابطه‌ای وجود داشته است. بین **الکل** یا **قهوه** با کانسر پانکراس نیز ارتباطی ثابت نگردیده است.

**توجه:** ۱۰٪ مبتلایان به کانسر پانکراس دارای **سابقه خانوادگی** می‌باشند.

**توجه:** روش غربالگری برای کانسر پانکراس وجود ندارد.

**مثال:** کدام یک از موارد زیر جزء **ریسک فاکتورهای قطعی** کانسر پانکراس، محسوب می‌شود؟

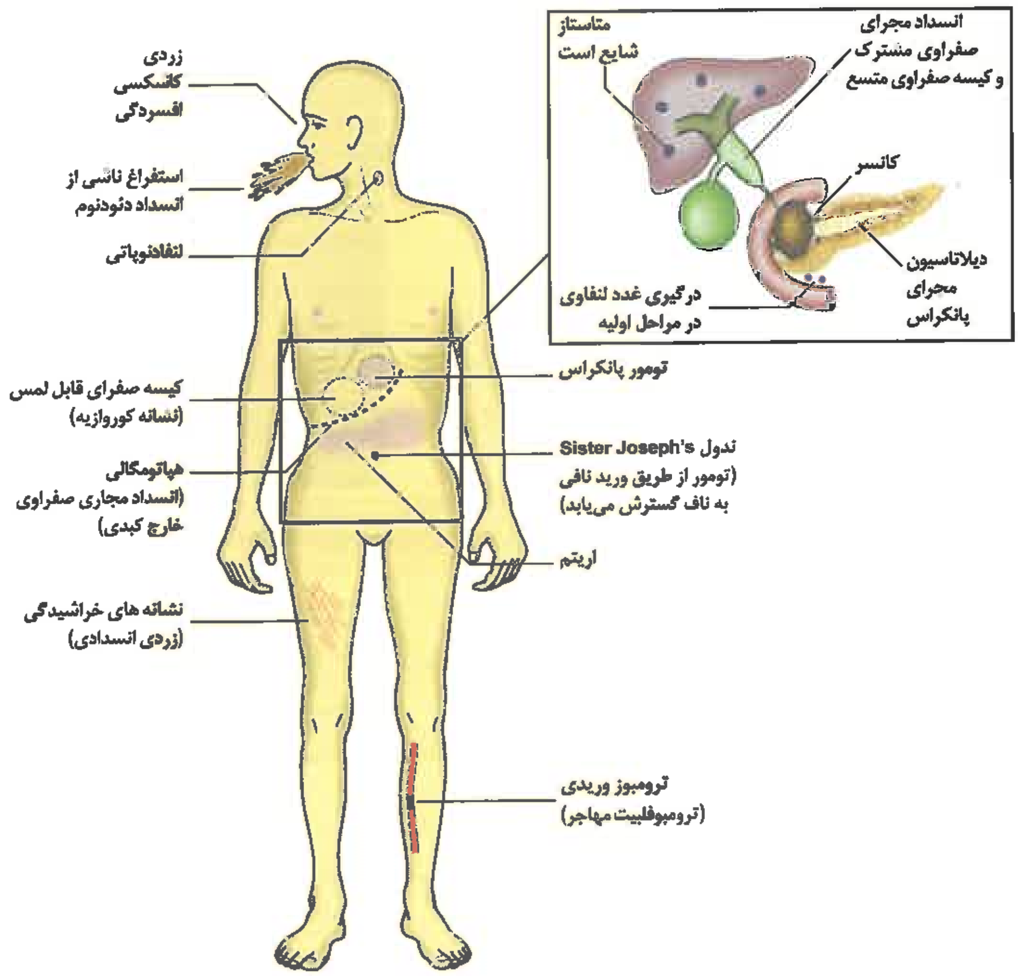
*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) الکل    ب) سیگار
ج) قهوه    د) هلیکوباکتر پیلوری

الف ب ج د

## پاتولوژی

بیشتر از ۹۰٪ نئوپلاسم‌های بدخیم پانکراس از **بخش اگزوکرین پانکراس** منشاء می‌یابند. ۸۵ تا ۹۰٪ تومورهای پانکراس، **آدنوکارسینوم مجاری پانکراسی** هستند.




شکل ۹-۹. تظاهرات بالینی کانسر پانکراس

## تظاهرات بالینی

علائم بالینی کارسینوم پانکراس ممکن است **غیراختصاصی** باشد و غالباً **بی‌سروصدا** هستند. تومور در هنگام تشخیص در **مراحل پیشرفته‌ای** قرار دارد **(شکل ۹-۹)**.

■ **تظاهرات شایع:** علائم و نشانه‌های شایع کانسر پانکراس عبارتند از: **زردی، کاهش وزن و درد شکمی**. درد معمولاً مداوم بوده و به پشت تیر می‌کشد. چون بیشتر کانسرها از **سر پانکراس** منشاء می‌یابند، مبتلایان ممکن است با **زردی انسدادی یا کیسه صفرای قابل لمس و بزرگ (نشانه کورووازیه)** تظاهر پیدا کنند.

■ **سایر تظاهرات:** بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و اختلالات خلقی (افسردگی) از سایر تظاهرات کارسینوم پانکراس می‌باشند. علائم کمتر شایع عبارتند از: ترومبوفلبیت سطحی (نشانه تروسو)، پانکراتیت حاد، دیابت، آسیت، سندرم‌های پارانئوپلاستیک (سندرم کوشینگ)، هیپرکلسمی، خونریزی گوارشی، ترومبوز ورید طحالی و توده قابل لمس شکمی **(شکل ۱۰-۹)**.

**نکته‌ای بسیار مهم:** **زردی بدون درد**، شایع‌ترین علامت در بیمارانی است که احتمالاً **ضایعه قابل رزکسیون و علاج‌پذیر** دارند.

## تشخیص

■ **روش‌های تصویربرداری:** تشخیص کانسر پانکراس با مشاهده یک توده در تصویربرداری مطرح می‌گردد.

۱- **Multiphase, Multidetector, Helical CT-Scan** بهترین روش اولیه بررسی توده پانکراس و ارزیابی متاستاز به کبد یا تهاجم عروقی است **(شکل ۱۱-۹)**.

۲- **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** دقیق‌ترین روش تشخیصی و Staging کانسر پانکراس است که اطلاعاتی درباره موقعیت تومور، تهاجم عروقی و گرفتاری غدد لنفاوی به دست می‌دهد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**توجه:** روش‌های تصویربرداری برای تشخیص **غیرقابل رزکسیون بودن** بسیار دقیق هستند اما در بیماری قابل رزکسیون محدودیت دارند، چرا که متاستازهای مخفی (با قطر کمتر از 1cm) ممکن است در سطح کبد یا پریتوئن باشند.

■ **لاپاراسکوپی:** لاپاراسکوپی برای Staging بیمارانی که احتمال متاستاز مخفی در آنها وجود دارد انجام می‌شود، این افراد عبارتند از:

۱- کسانی که تومور در تنه و دم پانکراس دارند و در CT-Scan قابل رزکسیون به نظر می‌رسند (۵۰٪ آنها متاستاز پریتونئال دارند).



شکل ۱۰-۹. ترومبوفلبیت مهاجر (نشانه تروسو) در کانسر پانکراس

۲- کسانی که تومور آنها بزرگ است (بزرگتر از ۳ cm).
۳- کسانی که در تصویربرداری احتمال متاستاز مخفی وجود دارد.
۴- افرادی که سطح CA19-9 در آنها بسیار بالا می‌باشد (بیشتر از ۱۰۰۰ unit/ml).

▣ **تومور مارکرها:** تومور مارکرها (CA19-9) جهت تشخیص کانسر پانکراس نتایج ناامیدکننده‌ای داشته‌اند. CA19-9 به ویژه برای بدخیمی‌های مراحل اولیه حساسیت پایینی دارند. کاربردهای CA19-9 عبارتند از:

۱- بیشترین کاربرد CA19-9 در تشخیص **متاستازهای مخفی** در بیمارانی است که تومورهای به ظاهر قابل رزکسیون دارند.
۲- **مانیتورینگ بیماران پس از عمل جراحی**
۳- برای **پیگیری** مبتلایان به بیماری پیشرفته که شیمی‌درمانی شده‌اند.

**توجه:** افزایش سطح CA19-9 حتی در غیاب ضایعات قابل مشاهده در مطالعات تصویربرداری، حاکی از **بیماری عودکننده** است.

**مثال:** مرد ۶۵ ساله به علت **زردی** مراجعه می‌کند. نامبرده در طی **۳ ماه اخیر** از علائم **سوءهاضمه** و **کاهش وزن ۷ کیلوگرمی** شاکی است. آندوسکوپی فوقانی طبیعی است. درمان با امپرازول تاثیری بر علائم ایشان نداشته است. نامبرده در ۲ هفته اخیر دچار **تیرگی رنگ ادرار و بی‌رنگی مدفوع** شده است. در معاینه تب ندارد و پوست و چشم زرد رنگ است. نامبرده اخیراً دچار **دیابت** قندی شده است. در آزمایشات: بیلی‌روبین توتال ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و مستقیم ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و آمینوترانسفرازها و آلکالن فسفاتاز ۳ برابر طبیعی است. در سونوگرافی شکم، یک عدد سنگ به اندازه ۲ سانتی‌متر در کیسه صفرا همراه با دیلاتاسیون مجاری صفراوی خارج کبدی گزارش گردیده است. مناسب‌ترین اقدام تشخیصی کدام است؟ *(بورد داخلی ـ شهریور ۸۹)*

الف) بررسی مارکرهای ویروسی  ب) اندازه‌گیری آلفا- فیتوپروتئین
ج) انجام ERCP اورژانس  د) CT-Scan شکم

الف ب ج د

**مثال:** دقیق‌ترین تست تشخیصی برای Vascular invasion، Tumor location و Lymph node involvement در کارسینوم پانکراس کدام یک از موارد ذیل است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*




شکل ۱۱-۹. کارسینوم سر پانکراس در CT-Scan. یک توده بزرگ (M) در سر پانکراس که ورید پورت (PV) را درگیر نموده و سبب انسداد مجرای صفراوی مشترک (CBD) شده است. کیسه صفرا (GB) هم متسع شده است.

الف) EUS (Endoscopic Ultrasonography)
ب) MRI
ج) Angiography
د) Spiral CT-Scan

الف ب ج د

## درمان

تنها ۱۰ تا ۲۰٪ کانسرهای سرپانکراس قابل برداشتن با هدف درمان قطعی هستند. اگر تومور پانکراس غیرقابل برداشتن باشد، اولین هدف تعیین نوع سلول به کمک **بیوپسی با گاید EUS یا CT-Scan** می‌باشد.

▣ **رزکسیون جراحی:** عوامل تعیین کننده برای قابل برداشت بودن تومور به کمک جراحی عبارتند از:

۱- میزان Survival درازمدت
۲- تهاجم به عروق
۳- بیماری متاستاتیک

● **تومورهای غیرقابل رزکسیون:** تومورهایی که دارای ویژگی‌های زیر هستند غیرقابل رزکسیون هستند:

۱- درگیری مناطق خارج از پانکراس (مهمترین عامل)
**الف)** گرفتاری وسیع غدد لنفاوی اطراف پانکراس
**ب)** درگیری غدد لنفاوی فراتر از بافت‌های اطراف پانکراس
**ج)** متاستاز دوردست (کبد، پریتوئن، اومنتوم و مناطق خارج شکمی)
۲- درگیری عروقی (بیشتر از ۵۰٪ محیط رگ)
۳- انسداد یا ترومبوز ورید مزانتریک فوقانی (SMV) یا تقاطع ورید پورت و SMV
۴- درگیری مستقیم شریان مزانتریک فوقانی، ورید اجوف تحتانی، آئورت، تنه سیلیاک یا شریان کبدی

**توجه:** البته لازم به ذکر است که در **تومورهای دم پانکراس**، درگیری ورید طحالی به معنای غیرقابل رزکسیون بودن تومور نمی‌باشد.

● **ERCP قبل از جراحی:** در بیمارانی که زردی انسدادی دارند هنگامی

که خارش یا کلانژیت روی دهد یا زمانی که جراحی چند هفته به تاخیر انداخته شود، **ERCP به همراه استنت‌گذاری** اندیکاسیون دارد.

● **روش جراحی:** روش جراحی استاندارد برای تومورهای سر یا زائده قلابی پانکراس، **عمل ویپل (پانکراتیو دئودنکتومی)** است.

● **شیمی‌درمانی بعد از جراحی:** از ترکیب **جمسیتابین** به تنهایی یا همراه با **شیمی‌درمانی ـ رادیوتراپی** برپایه **فلورواوراسیل** استفاده می‌شود.

● **درمان تسکینی:** در بیمارانی که تومور غیرقابل رزکسیون دارند هدف از درمان تسکینی، **رفع زردی، درد و انسداد روده** می‌باشد. بای‌پس صفراوی در مبتلایان به زردی انسدادی و بای‌پس دئودنوم برای بیماران با انسداد خروجی معده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

● **شیمی ـ رادیوتراپی در بیماری پیشرفته:** در بیماران با کانسر پانکراس پیشرفته، شیمی‌درمانی سیستمیک بسیار مفید است. جمسیتابین موجب بهبود علائم (درد و کاهش وزن) و بهبود عملکرد بیمار می‌شود. در بیماران پیشرفته ترکیب جمسیتابین با یکی از داروهای پلاتینی، ارلوتینیب یا فلوروپیریمیدین مفید می‌باشد.

▣ **پیش‌آگهی:** پیش‌آگهی سرطان پانکراس **بد** است. بیشتر بیماران در هنگام تشخیص دچار **کانسر پیشرفته یا متاستاتیک** هستند و فقط ۱۵ تا ۲۰٪ در زمان تشخیص اولیه، تومور قابل رزکسیون دارند. عوامل که پیش‌آگهی را بد می‌کنند، عبارتند از: ۱- Grade بالای تومور ۲- تومور بزرگ ۳- میزان بالای CA19-9 قبل و بعد از عمل جراحی ۴- مثبت بودن مارژین جراحی از نظر تومور ۵- متاستاز به غدد لنفاوی



## یادم باشد که:

۱- شایع‌ترین علت پانکراتیت حاد، **سنگ صفراوی** است. در پانکراتیت صفراوی افزایش **ALT به بالای ۱۵۰IU/L** بسیار کمک کننده است.

۲- **درد مداوم شکمی** علامت Hallmark پانکراتیت حاد است. درد **ناگهانی و شدید** بوده و در وضعیت **Supine** شدیدتر است.

۳- **کیست کاذب پانکراس (سودوسیست)** یکی از عوارض مهم پانکراتیت حاد است. **کیست‌های کاذب بی‌علامت را فقط باید پیگیری** کرد. **درناژ کیست کاذب پانکراس** در موارد زیر اندیکاسیون دارد: **الف)** شک به عفونت، **ب)** بزرگی پیشرونده علامت‌دار

۴- وجود ۲ مورد از ۳ یافته کاراکتریستیک زیر موجب تشخیص پانکراتیت حاد می‌شود:

**الف)** درد شکمی کاراکتریستیک پانکراتیت حاد

**ب)** آمیلاز و لیپاز سرم یا هر دو حداقل ۳ برابر بیشتر از بالاترین حد طبیعی

**ج)** یافته‌های کاراکتریستیک پانکراتیت حاد در CT-Scan

۵- بین شدت افزایش سطح آمیلاز یا لیپاز سرم و **شدت پانکراتیت همبستگی وجود ندارد**؛ به عبارت دیگر به کمک سطح افزایش یافته آمیلاز یا لیپاز نمی‌توان شدت پانکراتیت را مشخص نمود.

۶- آمیلاز در بیماری‌های دیگری به جز پانکراتیت هم افزایش می‌یابد؛ این موارد عبارتند از: **پرفوراسیون روده، انسداد روده، ایسکمی روده، بیماری Tubo-ovarian و نارسایی کلیه**.

۷- روش تشخیصی رادیولوژیکی که برای تشخیص پانکراتیت حاد معمولاً به کار می‌رود **CT-Scan با ماده حاجب** است.

۸- در صورت شک به **نکروز عفونی پانکراس بلافاصله باید FNA تحت گاید CT** انجام شود و درمان **آنتی‌بیوتیکی تجربی با سالفوسپورین‌ها، کاربوپنم‌ها، کینولون‌ها و مترونیدازول** آغاز شود.

۹- درمان پانکراتیت حاد به قرار زیر است:

**الف)** هیدراتاسیون شدید وریدی با رینگر لاکتات

**ب)** ضددردهای تزریقی (نارکوتیک‌ها)

**ج)** استراحت به روده به کمک کارگذاری NG-Tube

**د)** اکسیژن کمکی

**هـ)** در نکروز استریل، آنتی‌بیوتیک توصیه نمی‌شود ولی در نکروز عفونی آنتی‌بیوتیک اندیکاسیون دارد.

۱۰- در پانکراتیت ناشی از **سنگ صفراوی** باید **کله‌سیستکتومی قبل از ترخیص** انجام شود. در بیمارانی که علائم انسداد صفراوی دارند، **ERCP اورژانسی** اندیکاسیون دارد.

۱۱- **درناژ یا دبریدمان** درمان اصلی **نکروز عفونی پانکراس** است. در نکروز عفونی پانکراس ابتدا باید **FNA** انجام داد. سپس **آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف** تجویز نمود و در نهایت ۴ هفته پس از شروع درمان **دبریدمان** انجام داد.

۱۲- **کلسیفیکاسیون پانکراس** در عکس ساده شکم و یا CT-Scan پاتوگنومونیک پانکراتیت مزمن است.

۱۳- **EUS** نقش بسیار مهمی در تشخیص **پانکراتیت مزمن** دارد.

۱۴- برای تشخیص پانکراتیت مزمن از **ERCP** نباید استفاده کرد و بهتر است از **MRCP** استفاده نمود.

۱۵- بهترین روش برای تشخیص کلسیفیکاسیون پانکراس، **CT-Scan** است.

۱۶- آمیلاز و لیپاز سرم در پانکراتیت مزمن، **طبیعی** است.

۱۷- **تست تحریکی سکرتین** برای تشخیص **پانکراتیت مزمن** به کار برده می‌شود.

۱۸- مهم‌ترین ریسک فاکتور کانسر پانکراس، **سیگار** است.

۱۹- **زردی، کاهش وزن و درد شکمی** علائم اصلی **کانسر پانکراس** هستند.

۲۰- بهترین روش اولیه جهت بررسی کانسر پانکراس **Helical CT-Scan** است.

۲۱- **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)** بهترین روش برای **Staging** کانسر پانکراس، **موقعیت تومور، تهاجم عروقی و گرفتاری غدد لنفاوی** است.

**یادداشت**

# ۱۰ بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی

سیسیل ۲۰۱۶

**آنالیز آماری فصل ۱۰**

✧ **درصد سوالات فصل ۱۰ در ۱۹ سال اخیر:** ۴/۷۶٪

✧ **مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

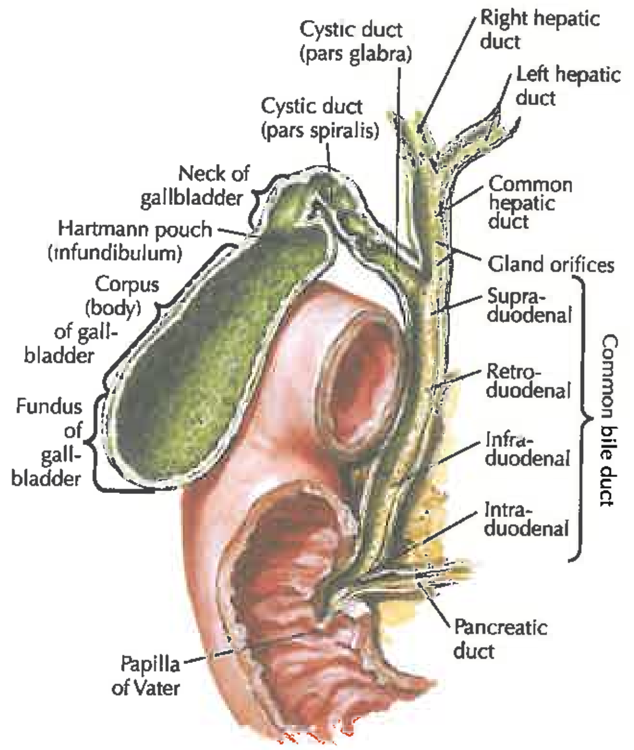
۱- اندیکاسیون‌های جراحی کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک در سنگ صفراوی بی‌علامت، ۲- کلانژیت حاد، ۳- کله سیستیت حاد، ۴- کله‌سیستیت بدون سنگ، ۵- نحوه برخورد با پولیپ‌های کیسه صفرا و ۶- نقش MRCP و EUS در تشخیص سنگ‌های کلدوک

## آناتومی و فیزیولوژی دستگاه صفراوی

مجاری صفراوی و کیسه صفرا، صفرا را از کبد به روده منتقل می‌کنند. صفرا در فرآیند هضم **چربی** و جذب **لیپیدها و ویتامین‌های محلول در چربی** نقش دارد.

کبد روزانه **۵۰۰ تا ۱۵۰۰ سی‌سی صفرا** تولید می‌نماید. در زمان **گرسنگی**، اسفنکتر ادی که در ناحیه آمپول واتر قرار دارد منقبض شده و موجب می‌شود حدود نیمی از صفرا از طریق مجرای سیستیک به کیسه صفرا منحرف شود و لذا صفرا در کیسه صفرا ذخیره و تغلیظ شود. در **هنگام غذاخوردن**، کوله سیستوکینین از روده کوچک آزاد شده و موجب شل شدن اسفنکتر ادی می‌شود لذا صفرا به درون روده کوچک ترشح می‌شود. اسیدهای صفراوی در روده، هضم و جذب چربی را تسهیل می‌کنند.

اسیدهای صفراوی در روده کوچک (به خصوص در ایلئوم ترمینال) باز جذب می‌شوند و به کبد باز می‌گردند **(چرخه کبدی- روده‌ای)**، بیماری در هر سطحی از دستگاه صفراوی موجب **کلستاز و ایکتر انسدادی** می‌شود **(شکل ۱-۱۰)**.




**شکل ۱-۱۰.** آناتومی کیسه صفرا و مجاری صفراوی

# سنگ‌های صفراوی

## اپیدمیولوژی

۱۵-۱۰٪ از بالغین دچار سنگ‌های صفراوی هستند. این سنگ‌ها دو نوع هستند: ۷۵٪ آنها عمدتاً از **کلسترول** تشکیل یافته‌اند و ۲۵٪ آنها که **سنگ‌های پیگمانی (سیاه یا قهوه‌ای)** گفته می‌شوند از **بیلی‌روبینات کلسیم** و دیگر **نمک‌های کلسیم** ساخته شده‌اند. **کله‌سیستکتومی** شایع‌ترین عمل جراحی الکتیو شکمی است.

## پاتوژنز سنگ‌های صفراوی

▣ **سنگ‌های کلسترولی:** ۳ عامل اصلی در ایجاد سنگ‌های صفراوی کلسترولی عبارتند از: ۱- **فوق اشباع شدن صفرا از کلسترول**، ۲- **هسته‌سازی (Nucleation)** و ۳- **کاهش تحرک کیسه صفرا.**

▣ **سنگ‌های پیگمانته:** فیزیوپاتولوژی ایجاد سنگ‌های پیگمانته ممکن است به صورت افزایش تولید بیلی‌روبین کنژوگه (شرایط همولیتیک)، افزایش کلسیم و بی‌کربنات صفرا، سیروز و دکونژوگه کردن بیلی‌روبین توسط باکتری باشد.

● **سنگ‌های پیگمانته سیاه:** این سنگ‌ها از **بیلی‌روبینات کلسیم** تشکیل شده‌اند و در **صفرای استریل** در **کیسه صفرا** ایجاد می‌گردند. این نوع سنگ‌ها در **بیماری‌های همولیتیک مزمن**، **سیروز** و بیماران با **رزکسیون ایلئوم**

**جدول ۱-۱۰ ریسک فاکتورهای سنگ صفراوی**

| اولیه | ثانویه |
|---|---|
| سن | دارویی: OCP، سفتریاکسون، اکتروتاید، دیورتیک‌های |
| چاقی | تیازیدی |
| جنس مونث | حاملگی |
| کاهش سریع وزن | دیابت قندی |
| نژاد (بومیان آمریکایی) | وضعیت اجتماعی ـ اقتصادی پایین |
| | زندگی کم‌تحرک |
| | تغذیه کامل وریدی (TPN) |
| | همولیز |
| | سیروز |
| | بیماری کرون |
| | انگل‌های صفراوی (مثل کلونورکیس سیننسیس) |
| | رزکسیون ایلئوم ترمینال |

شایع‌تر هستند.

● **سنگ‌های پیگمانته قهوه‌ای:** از **نمک‌های کلسیم** تشکیل یافته‌اند، در **مجاری صفراوی** ایجاد می‌گردند و در شرایط **عفونت مجاری صفراوی** شکل می‌گیرند.

▣ **عوامل موثر در پاتوژنز:** این عوامل را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

۱- **اشباع کلسترول صفرا:** استروژن، مولتی‌پاریتی، OCP، چاقی، کاهش وزن سریع و بیماری‌های ایلئوم ترمینال (با کاهش اسیدهای صفراوی) میزان اشباع کلسترول صفرا را افزایش می‌دهند.

۲- **هسته‌سازی (Nucleation):** انگل‌های صفراوی، عفونت‌های راجعه باکتریال مجرای صفراوی و آنتی‌بیوتیک‌ها (**مثل سفتریاکسون**) با این مکانیسم موجب سنگ صفراوی می‌شوند. **TPN و تزریق خون موجب** ژله‌ای شدن لجن صفراوی (Sludge) می‌گردند.

۳- **استاز صفرا:** کاهش تحرک کیسه صفرا (به علت حاملگی، سوماتواستاتین یا گرسنگی درازمدت)، تنگی مجاری صفراوی، کیست‌های کلدوک، انگل‌های صفراوی و TPN با این مکانیسم موجب سنگ صفراوی می‌شوند.

**مثال:** **تمام موارد زیر** ریسک فاکتور سنگ‌های صفراوی **می‌باشند، بجز:**
*(ارتقاء داخلی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۸)*

الف) مصرف اکترئوتاید
ب) سفتریاکسون
ج) TPN
د) آنمی پرنیشیوز

الف ب ج [redacted]

## علائم بالینی سنگ‌های صفراوی

اکثر سنگ‌های صفراوی **بی‌علامت هستند (۶۰-۵۰٪ موارد)**. بیماران دچار **کولیک صفراوی یا کله‌سیستیت مزمن** می‌شوند و ۱۵٪ **به عوارض حاد مبتلا** می‌گردند.

علت ایجاد علایم بالینی، **انسداد مجاری صفراوی توسط سنگ یا لجن صفراوی (Sludge)** می‌باشد. انسداد دائمی مجرای سیستیک موجب التهاب یا عفونت کیسه صفرا می‌شود **(کله‌سیستیت حاد)**. انسداد بخشی از دیستال مجرای صفراوی مشترک ممکن است سبب **درد شکمی، کلانژیت (عفونت مجرای صفراوی) یا پانکراتیت (ناشی از انسداد مجرای پانکراس)** شود.

**توجه:** وجود یک سنگ بزرگ در مجرای سیستیک می‌تواند موجب انسداد مجاری صفراوی مشترک شود که به آن **سندرم Mirrizzi** اطلاق می‌گردد.

## سنگ‌های صفراوی بی‌علامت

اکثر سنگ‌های صفراوی از نظر بالینی، "**خاموش**" هستند و اغلب در هنگام **سونوگرافی شکمی** به صورت **اتفاقی** کشف می‌گردند. ریسک ایجاد علائم پایین بوده و میانگین آن **۲ تا ۳٪ در سال، ۱۰٪ بعد از ۵ سال و ۱ تا ۲٪ برای عوارض شدید** می‌باشد.

بیماران بدون علامت را فقط باید پیگیری نمود. **کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک** را فقط در بیماران بی‌علامت زیر باید انجام داد **(۱۰۰٪ امتحانی)**:

۱- بیماران مبتلا به **دیابت** زیرا مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از کله‌سیستیت حاد در آنها بیشتر است.

۲- کسانی که دارای کیسه صفرای **کلسیفیه (Porcelain)** هستند یا **پولیپ‌های بزرگ** کیسه صفرا دارند و یا **سنگ‌های بزرگتر از ۳ cm** دارند، چرا که ریسک کارسینوم کیسه صفرا در این افراد بیشتر است.

۳- مبتلایان به **آنمی سیکل‌سل** چرا که افتراق کریزهای کبدی در این افراد از کله‌سیستیت حاد مشکل می‌باشد.

۴- **کودکان** مبتلا به سنگ‌های صفراوی چرا که اغلب دچار علایم بالینی می‌گردند.

۵- افراد بومی **آمریکایی** که مستعد کانسر کیسه صفرا در زمینه سنگ‌های صفراوی می‌باشند.

▣ **سیر سنگ‌های صفراوی بی‌علامت**

۱- حدود ۶۰٪ بی‌علامت می‌مانند.

۲- تقریباً ۴۰٪ دچار علائم یا عوارض می‌گردند.

**الف)** حدوداً ۱۸٪ دچار **درد صفراوی** می‌شوند، که از این میزان ۲۰٪ آنها (معادل ۶٪ کل) تحت کله‌سیستکتومی قرار می‌گیرند.

**ب)** ۱۵٪ دچار **سنگ در مجرای صفراوی** مشترک می‌شوند؛ که ۶۵٪ آنها (معادل ۱۰٪ کل) به دلایل **درد، ایکتر، یرقان، پانکراتیت حاد، کلانژیت حاد و فیستول صفراوی ـ رودای**، جراحی می‌شوند.

۳- ۱۵٪ دچار **کله‌سیستیت حاد** می‌شوند. عوارض نادر در این موارد که موجب افزایش مرگ‌ومیر می‌شوند عبارتند از: **آمپیم کیسه صفرا، گانگرن، کله‌سیستیت آمفیزماتو و پرفوراسیون**

**مثال:** **در ارزیابی سونوگرافی** پسربچه ۱۵ ساله‌ای**، به طور اتفاقی در داخل کیسه صفرا یک عدد سنگ به قطر ۳ سانتی‌متر کشف می‌گردد. در چه صورتی لازم است که این بیمار تحت کله‌سیستکتومی قرار بگیرد؟** *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۸۹)*

الف) بیمار حداقل یک بار دچار حمله کله‌سیستیت حاد شده باشد.
ب) در جدار کیسه صفرا کلسیفیکاسیون وجود داشته باشد.
ج) بیمار دیابتیک باشد.
د) در هر صورت بهتر است این بیمار کله‌سیستکتومی شود.

الف ب ج [redacted]

**مثال:** **خانم ۴۰ ساله‌ای با شکایت نفخ شکم و احساس سنگینی سردل به دنبال غذاخوردن از ۶ ماه قبل مراجعه کرده است. در سونوگرافی شکم** سنگی **به ابعاد 1×1cm در کیسه صفرا** **گزارش شده است. معاینه بالینی و آزمایش‌های وی طبیعی است. در رابطه با سنگ کیسه صفراوی وی چه اقدامی را توصیه**

می‌نمایید. *(پرانترنی ـ مرداد ۸۸)*

الف) برداشتن کیسه صفرا با جراحی باز

ب) برداشتن کیسه صفرا با لاپاروسکوپی

ج) ERCP و اسفنکتروتومی

د) احتیاج به اقدام خاصی ندارد

**مثال: در کدام یک از موارد زیر کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک را در سنگ کیسه صفرای بدون علامت توصیه نمی‌کنید؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) بیماران با کیسه صفراوی کلسیفیه

ب) بیماران با پولیپ‌های بزرگ کیسه صفرا

ج) بیماران با آنمی سیکل‌سل

د) بیماران مبتلا به نارسایی کلیه

**مثال: خانم ۵۸ ساله‌ای که به طور اتفاقی متوجه سنگ کیسه صفراوی ۱۵ میلی‌متری در جریان سونوگرافی شکم شده است، به شما مراجعه می‌کند. اقدام مناسب کدام است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) پیگیری بیمار

ب) تجویز ارسودزوکسی کولیک اسید

ج) کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

د) کله‌سیستکتومی با جراحی باز

**مثال: در سونوگرافی خانم ۴۵ ساله که به منظور بررسی هماچوری انجام شده است، یک پولیپ ۴ میلی‌متری و یک سنگ ۸ میلی‌متری در کیسه صفرا گزارش شده است. بیمار شکایتی از دردهای شکمی ندارد؛ در مقایسه با سونوگرافی سال گذشته اندازه پولیپ بیمار تغییر نداشته است. توصیه مناسب کدام است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۴)*

الف) کله‌سیستکتومی　　ب) تجویز UDCA

ج) سونوگرافی ۶ ماه بعد　　د) اقدام خاصی لازم نیست.

**مثال: کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک در بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفرا، در کدام مورد اندیکاسیون بیشتری دارد؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۵)*

الف) سنگ کیسه صفرا با پولیپ یک سانتی‌متری

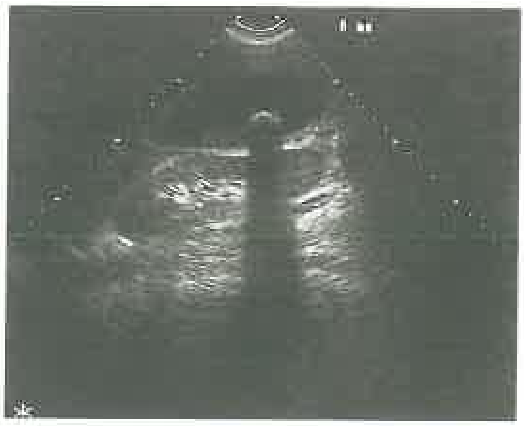
ب) سنگ‌های متعدد در کیسه صفرا

ج) سنگ‌های کیسه صفرا در بیمار تالاسمی ماژور

د) سنگ کیسه صفرا در خانم با چاقی شدید

## سنگ‌های علامت‌دار و کولیک صفراوی

**تعریف:** سنگ صفراوی علامت‌دار به درد کیسه صفرا در حضور سنگ صفراوی گفته می‌شود. کولیک صفراوی به مجموعه‌ای از علائمی اطلاق می‌گردد که به علت انقباض کیسه صفرا در برابر انسداد خروجی ایجاد می‌شود.



شکل ۲-۱۰. سونوگرافی کیسه صفرا در بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفرا. به سایه صوتی (Acoustic Shadow) در زیر سنگ توجه کنید.

**علائم و یافته‌های بالینی:** علائم کولیک صفراوی را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی نمود:

۱- کولیک صفراوی، **درد مداومی** است که به صورت **ناگهانی و سریع** در **اپیگاستر یا RUQ** ایجاد می‌شود و طی چند دقیقه به حد **Plateau** می‌رسد؛ سپس به تدریج در طی **۳۰ دقیقه تا چند ساعت** از بین می‌رود.

۲- **درد ریفرال** ممکن است در **نوک استخوان اسکاپولا یا شانه راست** وجود داشته باشد.

۳- **تهوع و استفراغ** نیز ممکن است رخ دهد ولی **تب و توده قابل لمس (نشانه‌های کله‌سیستیت حاد) وجود ندارند.**

۴- علائم دیگری مثل **دیس‌پپسی، عدم تحمل غذاهای چرب، نفخ، سوزش سردل و آروغ‌زدن** نیز ممکن است در این بیماران مشاهده شوند ولی اختصاصی نبوده و در بسیاری از بیماری‌های دیگر وجود دارند.

**تشخیص رادیوگرافیک:** بهترین روش مشاهده سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی** است. حساسیت و اختصاصی بودن سونوگرافی بیشتر از ۹۰٪ می‌باشد؛ به همین علت **اولین تست جهت بررسی سنگ صفراوی، سونوگرافی می‌باشد (شکل ۲-۱۰).**

دقت سونوگرافی شکمی جهت مشاهده **سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (CBD)** به ۲۰٪ کاهش می‌یابد. این نقص سونوگرافی شکمی به کمک **سونوگرافی آندوسکوپی (EUS) و MRCP** برطرف شده است. به عبارت دیگر در صورت شک به سنگ در **مجرای صفراوی مشترک یا کلدوک** می‌توان از **سونوگرافی آندوسکوپی (EUS) و یا MRCP** استفاده نمود (با دقت تشخیصی **۹۰ تا ۹۵٪**).

**توجه:** کله‌سیستوگرافی **خوراکی** در ارزیابی سنگ‌های صفراوی به صورت روتین به کار برده نمی‌شود.

**درمان:** **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** درمان Choice درد صفراوی راجعه بوده و جایگزین **کله‌سیستکتومی باز** گردیده است (**شکل ۳-۱۰**).

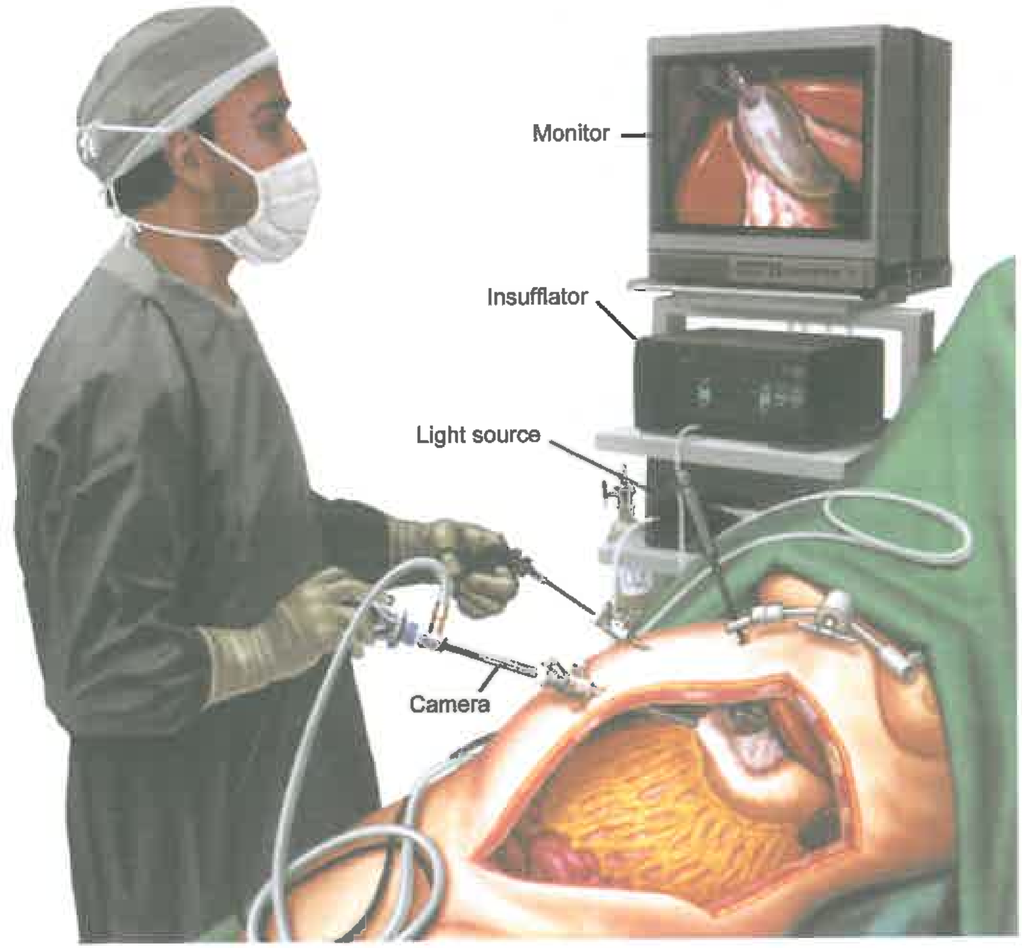
کله‌سیستکتومی باز فقط در بیماران High risk زیر به کار برده می‌شود:

۱- **کسانی که سابقه جراحی شکمی و چسبندگی دارند.**

۲- **بیماران چاق**

۳- **مبتلایان به سیروز**

در صورتی که در همراهی با سنگ کیسه صفرا، سنگ مجرای کلدوک




شکل ۳-۱۰. کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

(CBD) هم مورد شک باشد می‌توان همراه با کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، ERCP حین عمل یا بررسی رادیولوژیک حین عمل مجرای صفراوی مشترک انجام داد. فاکتورهایی که به نفع وجود سنگ مجرای کلدوک (Choledocholithiasis) هستند، عبارتند از: **یرقان، پانکراتیت، تست‌های کبدی غیرطبیعی و دیلاتاسیون مجرای صفراوی (۱۰۰٪ امتحانی).**

● **درمان دارویی:** سنگ کلسترولی کیسه صفرا را می‌توان با داروهای **ارسودزوکسی کولیک (UDCA) یا کنودزوکسی کولیک خوراکی** حل نمود و در بعضی از بیماران موثر است ولی این درمان کند و پرهزینه بوده و لازم است بیمار تا آخر عمر از آن استفاده کند. لذا زیاد از این روش استفاده نمی‌شود و درمان انتخابی **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** است.

**مثال:** خانمی ۴۰ ساله به علت درد شدید اپیگاستر که از حدود ۲ ساعت قبل شروع شده مراجعه نموده است. درد بیمار مداوم می‌باشد و به جایی انتشار ندارد. در معاینه اسکلرا ایکتریک است. ارگانومگالی و توده شکمی به دست نخورد. در آزمایشات:

AST= 150, ALT= 200, Alb= 5, ALP= 1500

PT= 13 (کنترلPT= 11), B: (Total= 12, Direct= 11)

اولین اقدام چیست؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) CT-Scan شکم

ب) سونوگرافی شکم

ج) آندوسکوپی فوقانی

د) درخواست AMA (آنتی‌میتوکندریال آنتی‌بادی)

الف ب ج د

**مثال:** خانم ۳۵ ساله بدون بیماری زمینه‌ای با درد شدید در ناحیه RUQ به اورژانس مراجعه می‌کند. درد وی از دو ساعت قبل شروع شده و با تزریق مخدر وریدی کاهش یافته است. در سونوگرافی سنگ‌های متعدد ۵ میلی‌متری در کیسه صفرا دیده شد و مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی نرمال است. چه اقدام درمانی را توصیه می‌کنید؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) Open Cholecystectomy

ب) Laparascopic Cholecystectomy

ج) ERCP

د) تجویز داروی Ursodeoxycholic Acid

الف ب ج د

**مثال:** خانم ۳۵ ساله‌ای با دردهای گاهگاهی ناحیه RUQ با انتشار به پشت و شانه راست از ۲ سال قبل مراجعه نموده است. حملات درد حدود ۲

الی ۴ ساعت طول کشیده و بیشتر مواقع نیاز به تزریق آنتی‌اسپاسمودیک دارد. در سونوگرافی شکم، **سنگ‌های متعدد ریز کیسه صفرا** مشهود است. در بررسی آزمایشگاهی **ALT دو برابر طبیعی و آلکالن فسفاتاز سه برابر طبیعی** است ولی AST و بیلی‌روبین نرمال هستند. توصیه شما به این بیمار چیست؟

*(دستیاری ـ اسفند ۸۶)*

الف) Laparascopic Cholecystectomy

ب) Laparascopic Cholecystectomy + Intraoperative ERCP

ج) Open Cholecystectomy

د) Cholecystestomy

**مثال** کدام یک از بیماران زیر کاندید **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** هستند؟

*(پرانترنی ـ شهریور ۹۲)*

الف) بیمار ۴۵ ساله بدون علامت با سنگ ۱۰ میلی‌متری در کیسه صفرا و بدون سابقه بیماری دیگر

ب) بیمار ۵۲ ساله و سابقه ۳ بار جراحی شکم که دچار Biliary Colic شده و در سونوگرافی سنگ کیسه صفرا دارد.

ج) بیمار سیروتیک که با سنگ کیسه صفرا و افزایش ضخامت کیسه صفرا در سونوگرافی مراجعه کرده است.

د) بیمار ۳۵ ساله که با درد شدید ربع فوقانی و راست شکم، تهوع و استفراغ مراجعه نموده و در سونوگرافی سنگ ۵ میلی‌متری در کیسه صفرا دارد.

## کله‌سیستیت حاد

**■ تعریف:** به دیستانسیون، ادم، ایسکمی، التهاب و عفونت ثانویه کیسه صفرا متعاقب انسداد مجرای سیستیک به وسیله سنگ یا به طور کمتر شایع کانسر یا لجن صفراوی (Sludge)؛ کله‌سیستیت حاد گفته می‌شود.

**■ علایم بالینی:** درد حاد و ناگهانی قسمت فوقانی شکم که به مدت چند ساعت ادامه می‌یابد، علامت Hallmark کله‌سیستیت حاد می‌باشد. درد به تدریج شدیدتر شده و معمولاً در **اپیگاستر و هیپوکندر راست** لوکالیزه می‌شود و همچنین موجب **درد ارجاعی (ریفرال) به ناحیه کمری، اسکاپولا و شانه راست** می‌گردد. **تهوع، استفراغ و تب Low-grade** شایع هستند.

**نکته:** برخلاف درد صفراوی، درد کله‌سیستیت **حاد خود به خود کاهش نمی‌یابد.**

**■ معاینه فیزیکی:** در معاینه فیزیکی این بیماران **یافته‌های** زیر کشف می‌شود:

**۱- قطع تنفس در هنگام لمس RUQ (Murphy sign)**

**۲- تب**

**۳- با شیوع کمتر زردی خفیف یا کیسه صفراوی قابل لمس**

**■ تشخیص:** روش‌های تشخیص عبارتند از:

**۱- سونوگرافی:** همانند درد صفراوی، **سونوگرافی شکمی** اولین روش تشخیصی انتخابی است. یافته‌هایی که در سونوگرافی به نفع کله‌سیستیت حاد هستند، عبارتند از:

**الف) وجود سنگ صفراوی**

**ب) تجمع مایع در اطراف کیسه صفرا**



شکل ۴-۱۰. ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا در کله‌سیستیت حاد

**ج) ضخیم شدن دیواره کیسه صفرا (شکل ۴-۱۰)**

**د) تندرنس لوکالیزه روی کیسه صفرا (نشانه مورفی سونوگرافیک)**

**۲- اسکن DISIDA یا اسکن HIDA:** اسکن DISIDA یا اسکن HIDA هم برای تشخیص **کله‌سیستیت حاد دقیق** هستند. اگر کیسه صفرا با ماده رادیوایزوتوپ **پر شود**، کله‌سیستیت حاد **غیرمحتمل** است ولی اگر کیسه صفرا **مشاهده نشود** و ماده حاجب وارد **مجاری صفراوی و دئودنوم** شود کله‌سیستیت حاد به شدت مطرح می‌گردد **(شکل ۵-۱۰)**.

**■ درمان:** از آنجایی که احتمال **عود** کله‌سیستیت حاد زیاد است، اکثر بیماران نیاز به **کله‌سیستکتومی** دارند که اغلب در **۴۸-۲۴ ساعت اول بعد از مراجعه** و با شیوع کمتر **۸-۴ هفته بعد از حمله حاد** انجام می‌شود.

۱- در بیمارانی که قادر به تحمل جراحی نمی‌باشند باید **کله‌سیستوستومی** انجام شود.

۲- اگر بیمار **تب یا لکوسیتوز** داشته باشد، تجویز **آنتی‌بیوتیک** اندیکاسیون دارد.

۳- **درمان انتظاری (Expectant management)** برای بیماران زیر صورت می‌گیرد:

**الف) بیماران بدون عارضه (Uncomplicated)**

**ب) افرادی که کاندید خوبی برای جراحی نمی‌باشند**

**ج) اگر تشخیص واضح و قطعی نباشد**

**■ عوارض:** عوارض کله‌سیستیت حاد عبارتند از:

**۱- کله‌سیستیت آمفیزماتو:** این عارضه در مبتلایان به **دیابت، سالخوردگان و افراد دچار سرکوب ایمنی** رخ می‌دهد.

**۲- آمپیم**

**۳- گانگرن**

**۴- پرفوراسیون کیسه صفرا:** پرفوراسیون ممکن است به داخل **پریتوئن** باز شود و یا از طریق **فیستول کیسه صفرا ـ روده** به داخل روده باز شده و موجب انسداد روده ناشی از سنگ شود **(ایلئوس سنگ صفراوی)**.

**۵- سندرم Mirrizi:** اگر سنگی که در مجاری سیستیک در محل گردن کیسه صفرا گیر کرده است به مجاری کبدی مشترک فشار وارد نماید، زردی شدیدی ایجاد می‌شود که به آن سندرم Mirrizi گفته می‌شود.



**شکل ۵-۱۰.** اسکن HIDA در تشخیص کله‌سیستیت حاد. همانگونه که ملاحظه می‌کنید کیسه صفرا مشاهده نمی‌شود ولی ماده حاجب وارد مجاری صفراوی گردیده است

**مثال:** افزایش آلکالن فسفاتاز (بیش از ۳ برابر طبیعی) و بیلی‌روبین مستقیم (بیش از ۵ mg/dL) در کله‌سیستیت حاد موید کدام یک از موارد زیر است؟

*(امتحان پایان ترم داخلی دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ مرداد ۹۰)*

الف) کبد چرب

ب) سندرم Mirrizi

ج) همولیز

د) همزمانی کله‌سیستیت حاد و سندرم ژیلبرت

الف ب ج د

## کله‌سیستیت بدون سنگ

■ **تعریف:** کله‌سیستیت بدون سنگ یک **وضعیت التهابی** در بیماران بدون سنگ صفراوی می‌باشد.

■ **اپیدمیولوژی:** کله‌سیستیت بدون سنگ ۵٪ موارد کله‌سیستیت حاد را شامل می‌شود. این اختلال در بیمارانی که به شدت **بدحال** هستند به خصوص اگر احتیاج به **TPN** یا **تزریق خون** داشته باشند به وجود می‌آید.

■ **ریسک فاکتورها:** این بیماری با ترِیاد **گرسنگی طولانی مدت، بی‌حرکتی و ناپایداری همودینامیک** در ارتباط می‌باشد و به ویژه در بیماران بدحالی که **TPN** یا **تزریق خون** داشته‌اند، مشاهده می‌گردد.

■ **اتیولوژی:** **ایسکمی کیسه صفرا و لجن صفراوی (Sludge)** در ایجاد کله‌سیستیت بدون سنگ نقش مهمی دارند. در مبتلایان به **ایدز** نیز در اثر عفونت با **CMV** یا **کریپتوسپوریدیوم**، کله‌سیستیت بدون سنگ ایجاد می‌شود.

■ **علائم بالینی:** **درد شکمی، تب و لکوسیتوز** در بیماران با ترِیاد فوق به نفع کله‌سیستیت بدون سنگ است.

■ **یافته‌های تصویربرداری:** در سونوگرافی این بیماران موارد زیر مشاهده می‌شود: **۱- فقدان سنگ صفراوی، ۲- ضخیم‌شدن دیواره کیسه صفرا، ۳- مثبت بودن نشانه مورفی.** مانند کله‌سیستیت حاد در HIDA-Scan، کیسه صفرا دیده نمی‌شود.

■ **درمان:** آنتی‌بیوتیک و **کله‌سیستکتومی** درمان اصلی این بیماران می‌باشند. اگر بیمار **به شدت بدحال** باشد می‌توان جهت رفع انسداد، کیسه صفرا را از راه پوست درناژ نمود (**کله‌سیستوستومی**).

**مثال:** آقای ۷۰ ساله به دلیل **سکته مغزی** و **نارسایی قلبی** در ICU بستری است. در سیر بستری دچار **تب و لکوسیتوز** می‌شود. CXR بیمار طبیعی است. کشت خون و کشت ادرار بیمار منفی است. در سونوگرافی **کیسه صفرا متسع** با **مایع اطراف آن** رویت می‌شود، ولی شواهدی از سنگ کیسه صفرا وجود ندارد. بیمار **هوشیار نیست** و معاینه وی قابل اعتماد نمی‌باشد، اقدام بعدی شما کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) کله‌سیستوستومی از راه پوست

ب) ERCP

ج) کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

د) کله‌سیستکتومی لاپاراتومی

الف ب ج د

## کله‌سیستیت مزمن

■ **تعریف:** یک اصلاح پاتولوژیک است که جهت توصیف **انفیلتراسیون سلولی التهابی مزمن کیسه صفرا** به کار می‌رود.

■ **پاتوژنز:** حملات مکرر انسداد خفیف کیسه صفرا در طی روزها یا سال‌ها سبب آسیب و التهاب مخاطی می‌شود.

■ **اتیولوژی:** در اکثر موارد علت **سنگ‌های صفراوی** هستند ولی در ۱۲٪ موارد کله‌سیستیت مزمن، سنگ قابل مشاهده‌ای وجود ندارد.

■ **علائم بالینی:** علائم **کولیک صفراوی بدون ویژگی‌های بالینی کله‌سیستیت حاد مشخصه کله‌سیستیت مزمن** می‌باشد.

■ **تشخیص:** بهترین تست اولیه، **سونوگرافی شکمی** است. اگر سنگ در سونوگرافی شکمی دیده نشد از **EUS** برای مشاهده **میکرولیتیاز (سنگ‌های مساوی یا کمتر از ۳ میلی‌متر)** استفاده می‌شود.

■ **درمان:** **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** درمان انتخابی است ولی در ۵٪ موارد مجبور به انجام کله‌سیستکتومی باز می‌شویم.

## پولیپ‌های کیسه صفرا

■ **اپیدمیولوژی:** در ۵٪ افراد طبیعی در **سونوگرافی** مشاهده می‌شوند.

■ **تعریف:** پولیپ‌های کیسه صفرا از رشد خارجی مخاط کیسه صفرا به وجود می‌آیند. اکثر این پولیپ‌ها، **نئوپلاستیک نیستند** ولی **هیپرپلاستیک** یا **حاوی رسوبات چربی (کلسترولوزیس)** هستند.

■ **تشخیص‌های افتراقی:** پولیپ‌های کلسترولی، آدنومیوماتوز، پولیپ‌های التهابی، آدنوم و بدخیمی کیسه صفرا در تشخیص افتراقی قرار دارند.

■ **درمان**

۱- **پولیپ‌های کوچکتر از یک سانتی‌متر** را باید با **سونوگرافی سریال** پیگیری کرد.

۲- در صورت وجود ریسک فاکتورهای بدخیمی زیر، **کله‌سیستکتومی** اندیکاسیون دارد (**۱۰۰٪ امتحانی**):

الف) اندازه بیشتر از یک سانتی‌متر
ب) وجود سنگ صفراوی
ج) سن بیشتر از ۶۰ سال
د) افزایش اندازه پولیپ در تصویربرداری‌های سریال

**توجه:** در صورت وجود یک یا چند مورد از موارد فوق بیمار باید **کله‌سیستکتومی** انجام شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**مثال:** ضمن انجام سونوگرافی کلیه خانم چاق ۴۰ ساله‌ای به طور اتفاقی در کیسه صفرا سنگ ۱۰ میلی‌متری همراه با پولیپ ۶ میلی‌متری دیده شده است. بیمار در این رابطه علامتی نداشته و سابقه خانوادگی بیماری‌های گوارشی و صفراوی ندارد. معاینه بالینی در حد طبیعی است. بهترین اقدام کدام است؟
*(دستیاری ـ فروردین ۹۱)*

الف) انجام MRCP
ب) انجام کوله‌سیستکتومی
ج) پیگیری بیمار با سونوگرافی هر ۶ ماه
د) تجویز Ursodeoxycholic Acid و پیگیری با سونوگرافی هر ۶ ماه

**مثال:** در بیماری ۴۸ ساله که به دلیل نفخ شکم و درد اپیگاستر تحت سونوگرافی قرار گرفته است، یک پولیپ ۱۴ میلی‌متری در کیسه صفرا گزارش شده است. بیمار سابقه پانکراتیت و کلانژیت نداشته است. بهترین اقدام کدام است؟
*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) تکرار سونوگرافی ۳ ماه بعد
ب) درمان دارویی با امپرازول
ج) کوله‌سیستکتومی
د) انجام MRCP

## کارسینوم کیسه صفرا

**اپیدمیولوژی:** کارسینوم کیسه صفرا تقریباً غیرشایع است ولی مرگ‌ومیر بالایی دارد.

**ریسک فاکتورها:** پولیپ کیسه صفرا، کیسه صفرای کلسیفیه (Porcelain)، کیست کلدوک، سنگ‌های صفراوی و آنومالی در محل اتصال صفراوی ـ پانکراسی[1] **(۱۰۰٪ امتحانی)**

**علائم بالینی:** علائم بالینی به ویژه اگر تومور کوچک باشد شبیه به **کله‌سیستیت حاد یا مزمن** است. کارسینوم کیسه صفرا اغلب یک بیماری پیشرفته و منتشر است که با **کاهش وزن، زردی، خارش و توده بزرگ RUQ** تظاهر می‌یابد.

**درمان:** تومورهای مراحل اولیه را می‌توان با جراحی درمان کرد ولی اغلب این تومورها در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند و قابل درمان نمی‌باشند.

## دیس‌کینزی کیسه صفرا

**تعریف:** یک بیماری ناشی از **تحریک یا انقباض غیرطبیعی کیسه صفرا** در فقدان سنگ‌های صفراوی است که موجب علائم بالینی کولیک صفراوی می‌شود.

**تشخیص**

۱- تست‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری معمولاً **طبیعی** می‌باشند.
۲- اسکن HIDA ممکن است **کاهش ترشح کیسه صفرا** را نشان دهد.
۳- با تجویز کله‌سیستوکینین (CCK)، **درد** ایجاد می‌شود.
۴- کله‌سیستکتومی، به طور شایع **کله‌سیستیت بدون سنگ** را نشان می‌دهد.

## سنگ کلدوک

**اتیولوژی:** اکثر سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (کلدوکولیتیازیس) از **کیسه صفرا** منشاء می‌گیرند. ۱۵٪ از افرادی که سنگ صفراوی دارند، به سنگ کلدوک مبتلا می‌گردند **(شکل ۶-۱۰)**.

**تظاهرات بالینی:** سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک (CBD) در ۴۰-۳۰٪ موارد، **بی‌علامت** هستند و یا ممکن است سبب **کولیک صفراوی و زردی** شوند. دو عارضه اصلی آن عبارتند از: **کلانژیت حاد و پانکراتیت حاد**.

**تشخیص:** تشخیص براساس **تست‌های عملکردی کبدی و تصویربرداری شکمی** است.

۱- **سونوگرافی شکمی** اولین روش انتخابی تصویربرداری است.
۲- **EUS و MRCP** برای تشخیص جایگزین ERCP شده‌اند و ERCP فقط جهت مداخلات درمانی به کار برده می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

## کلانژیت چرکی حاد

**تعریف:** یک عفونت و التهاب تهدید کننده زندگی مجاری صفراوی است که به علت سنگ کلدوک ایجاد می‌شود.

**علائم بالینی:** کلانژیت چرکی حاد با **تریاد شارکو** تظاهر می‌یابد. این تریاد شامل: **۱- درد شکم، ۲- زردی و ۳- تب** می‌باشد. در **افراد سالخورده** یا مبتلایان به سرکوب ایمنی ممکن است علائم بالینی وجود نداشته باشند.

**توجه:** کلانژیت یک **اورژانس طبی ـ جراحی** است که می‌تواند سریعاً موجب Sepsis، شوک و مرگ شود.

**تشخیص:** تشخیص کلانژیت براساس موارد زیر صورت می‌گیرد:

۱- **علائم بالینی**
۲- **یافته‌های آزمایشگاهی:** تست‌های غیرطبیعی فانکشن کبد و لکوسیتوز
۳- **یافته‌های تصویربرداری و آندوسکوپیک:** مشاهده سنگ در مجرای صفراوی مشترک (CBD)

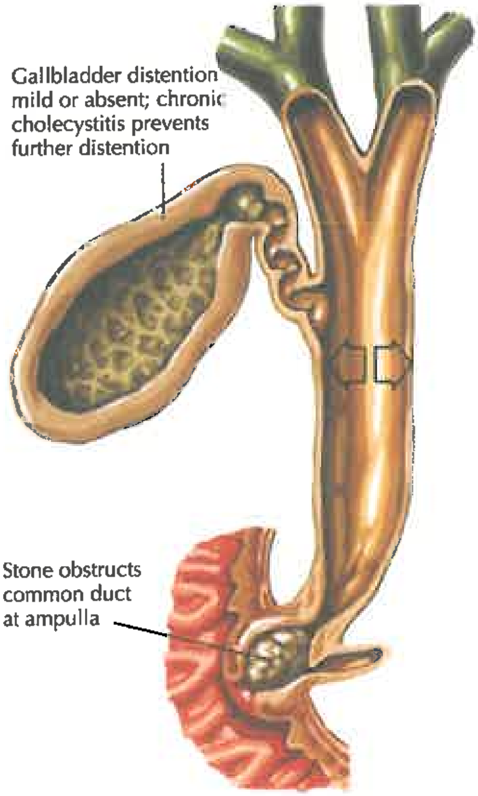
**درمان:** درمان کلانژیت حاد به صورت زیر است:

۱- **تجویز آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف**
۲- **خارج نمودن سریع سنگ‌ها ترجیحاً با ERCP و اسفنکتروتومی آندوسکوپیک (شکل ۷-۱۰)**
۳- بعد از Stable شدن بیمار، **کله‌سیستکتومی** انجام می‌شود.

**مثال:** بیمار آقای ۴۸ ساله به علت **درد شدید اپیگاستر** با انتشار به پشت مراجعه نموده است. درد از حدود ۸ ساعت قبل شروع شده و مداوم بوده است. در معاینه **اسکلرا ایکتریک** بوده. ملتحمه رنگ پریده نیست؛ سمع قلب و ریه نرمال، درجه حرارت **۳۹ درجه سانتی‌گراد** و فشار خون ۱۳۰/۷۵ در آزمایشات:

AST= 150, ALT= 180
Bil Total= 8, Bil Direct= 7, Alb= 4.5, PT= 13 (کنترل PT= 12)
ALP= 1300

1- Anomalous Pancreaticobiliary Junction




**شکل ۶-۱۰.** سنگ در مجرای صفراوی مشترک (CBD) می‌تواند موجب کلانژیت حاد شود

**محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟** *(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

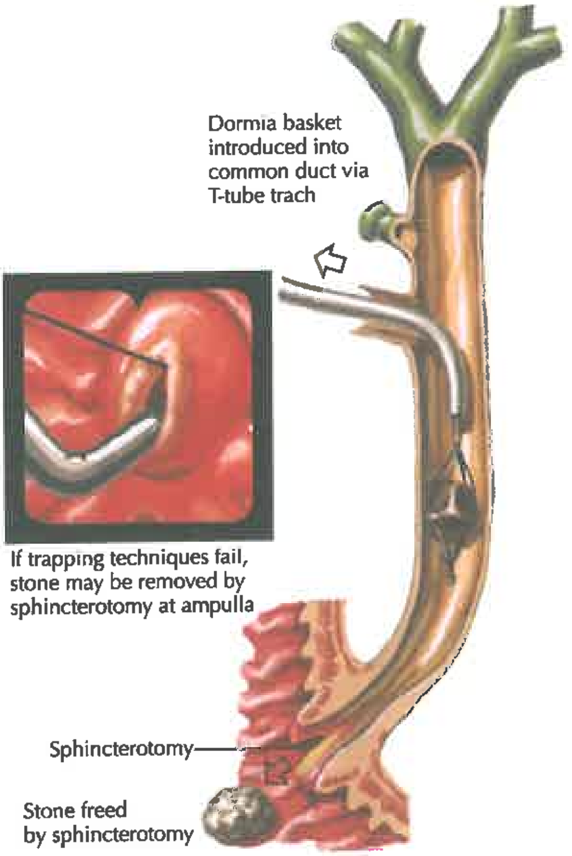
الف) کله‌سیستیت
ب) کلانژیت
ج) تومور سر پانکراس
د) هپاتیت حاد ویروسی

**مثال** بیمار مرد مسنی است که به دلیل تب، زردی و درد RUQ مراجعه کرده است. در سونوگرافی انجام شده علاوه بر حضور سنگ در کیسه صفرا، مجرای کلدوک و مجاری صفراوی داخل کبدی بیمار دیلاته هستند. بعد از ۴۸ ساعت از دریافت آنتی‌بیوتیک علاوه بر عدم پاسخ بالینی، بیمار دچار افت فشار خون و هذیان‌گویی می‌شود. بهترین اقدام برای این بیمار کدام است؟

*(امتحان دوره‌ای دستیاران داخلی دانشگاه تهران ـ آبان ۸۷)*

الف) جراحی اورژانس
ب) کله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک
ج) ERCP و انجام اسفنکتروتومی آندوسکوپیک
د) PTC و تخلیه مجاری صفراوی از راه پوست

**مثال** بیماری با تب، لرز، ایکتر و حال عمومی بد مراجعه نموده است. درد در RUQ می‌باشد. در سونوگرافی سنگ‌های متعدد در کیسه صفرا دیده می‌شود و مجرای صفراوی متسع است. ALT=84، AST=55، Dir Bil=5.2،




**شکل ۷-۱۰.** اسفنکتروتومی آندوسکوپیک جهت خارج کردن سنگ

**WBC=18000. کدام اقدام زیر را برای بیمار مناسب می‌دانید؟**

*(امتحان پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک
ب) اسفنکروتومی و رفع انسداد و در مرحله بعدی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک
ج) تجویز آنتی‌بیوتیک و بعد از بهبود، ترخیص بیمار
د) انجام CT-Scan شکم

## پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی

■ **اتیولوژی:** دو علت اصلی پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی عبارتند از:

۱- سنگ کلدوک (۳۰٪ موارد)
۲- کله‌سیستیت حاد (۱۵٪ موارد)

■ **مکانیسم:** مکانیسم ایجاد این بیماری ۲ مورد زیر است:

۱- پس زدن صفرا به مجرای پانکراسی
۲- انسداد آمپول به علت سنگ یا ادم

■ **درمان:** پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی در ۲۵٪ بیماران مجدداً عود می‌نماید. زمانی که حمله پانکراتیت از نظر بالینی بهبود یافت، **کله‌سیستکتومی** باید صورت گیرد. اگر بیمار متعاقب حمله پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی زرد باقی بماند (که نشان‌دهنده سنگ در مجرای صفراوی می‌باشد)، **ERCP** باید

انجام شود که با **اسفنکتروتومی** توسط ERCP می‌توان سنگ‌ها را خارج نمود.

## نئوپلاسم‌های صفراوی

کلانژیوکارسینوم و کارسینوم آمپول واتر دو سرطان ناشایع دستگاه صفراوی هستند.

■ **کلانژیوکارسینوم:** در مردان سالخورده شایع‌تر است و اغلب در مردان ۵۰ تا ۷۰ ساله ایجاد می‌شود. ریسک فاکتورهای آن عبارتند از: کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)، کیست کلدوک، کولیت اولسرو مزمن، کرم‌های کبدی و کلانژیت راجعه چرکی (Oriental Cholangiohepatitis).

● **تظاهرات بالینی:** بیماران با این کانسرها با **زردی بدون درد با عدم بهبودی** تظاهر می‌یابند اگر چه ممکن است **انسداد صفراوی متناوب و خون مخفی در مدفوع** نیز پیدا کنند.

● **درمان:** در تعداد کمی از مبتلایان به کلانژیوکارسینوم، **درمان جراحی** امکان‌پذیر است.

● **تومور کلاتسکین (Klatskin Tumor):** به **کلانژیوکارسینوم** در محل دو شاخه‌شدن مجرای صفراوی خارج کبدی تومور Klatskin اطلاق می‌شود.

**مثال:** مرد ۶۰ ساله‌ای با شکایت از **زردی** مراجعه نموده است. آزمایشات انجام شده به شرح زیر است:

**Bil Total= 12mg/dl, Bil Direct= 8mg/dl**

**AST= 50u/l, ALT= 55u/l, Alk-phos= 1200u/l**

**در سونوگرافی فقط مجرای صفراوی داخل کبدی دیلاته هستند و CBD دیلاته نیست. کیسه صفراوی اندازه نرمال دارد. کدام تشخیص بیشتر مطرح است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) Klatskin Tumor

ب) Pancreatic Cancer

ج) Choledocholithiasis

د) Cancer of Ampulla of Vater

الف ب ج د

## کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)

■ **تعریف:** یک بیماری **ایدیوپاتیک، غیربدخیم و غیرباکتریال** است که موجب **فیبروز التهابی مزمن و انسداد در مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** می‌شود.

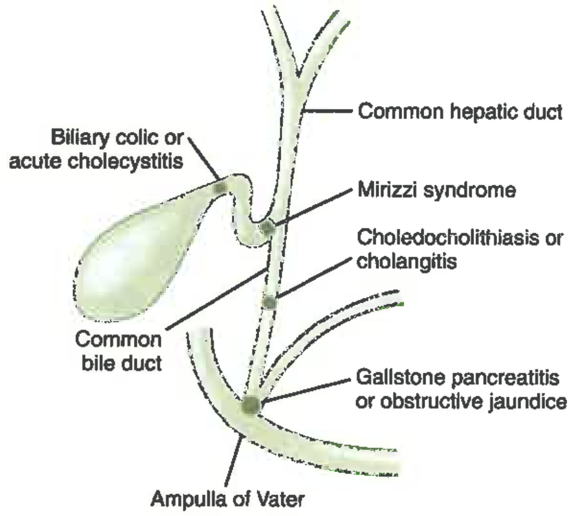
■ **اپیدمیولوژی:** به نکات زیر توجه کنید:

۱- در **مردان جوان** بیشتر مشاهده می‌شود. به طوری که بیماران سنی **کمتر از ۴۵ سال** دارند.

۲- اکثراً با **کولیت اولسرو** همراه است، به طوری که ۷۰٪ این بیماران **کولیت اولسرو** دارند (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **تظاهرات بالینی:** طیف علائم بالینی در کلانژیت اسکلروزان اولیه گسترده است. ممکن است **بی‌علامت** باشد و فقط **آنزیم‌های غیرطبیعی** داشته باشند (به طور تیپیک **آلکالن فسفاتاز**) و یا دچار دوره‌های راجعه **تب، لرز، درد شکمی و یرقان** شوند.

■ **تشخیص:** کلانژیت اسکلروزان اولیه با **MRCP** یا **ERCP** تشخیص داده می‌شود. در این روش‌ها، **نمای دانه تسبیحی (Beading)** در مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی مشاهده می‌شود.




شکل ۸-۱۰. تظاهرات بالینی سنگ‌های صفراوی علامت‌دار

■ **درمان:** درمان اختصاصی برای کلانژیت اسکلروزان وجود ندارد. با این وجود روش‌های درمان کلانژیت اسکلروزان اولیه به قرار زیر می‌باشد:

۱- **ارسودزوکسی کولیک اسید و متوتروکسات** در برخی مراکز به کار برده می‌شود.

۲- **آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک** جهت پیشگیری از **عود کلانژیت باکتریال**

۳- درمان خارش

۴- **تجویز ویتامین‌های محلول در چربی**

۵- دیلاتاسیون آندوسکوپیک **تنگی اصلی** مجاری صفراوی در هنگام **ERCP**

■ **پیش‌آگهی:** بیشتر مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اولیه پیشرفته در نهایت به **بیماری کبدی End stage** دچار می‌شوند؛ لذا در مبتلایان به نوع پیشرفته، **پیوند کبد** باید در نظر گرفته شود.

$\frac{1}{3}$ مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اولیه دچار **کلانژیوکارسینوم** می‌شوند، لذا باید **با معاینه بالینی، تست‌های آزمایشگاهی (تست‌های عملکرد کبد و مارکرهای کانسر مثل CA19-9) و رادیولوژی** پیگیری شوند.

**مثال:** آقای ۳۵ ساله که از **خارش و زردی** شاکی است تحت بررسی قرار می‌گیرد، در MRCP، **نمای دانه تسبیحی (Beading)** دارد. آزمایشات به شرح روبرو می‌باشد:

**ALT: 125 (Normal < 35), AST: 100 (Normal < 35)**

**ALP: 1005 (Normal < 360)**

**اولین اقدام تشخیصی براساس شایع‌ترین بیماری همراه در بیماری فوق کدام گزینه است؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) آندوسونوگرافی

ب) آندوسکوپی کپسولی

ج) **کولونوسکوپی**

د) آندوسکوپی فوقانی

الف ب ج د

**مثال:** آقای ۳۰ ساله با سابقه **کولیت اولسرو** با **خارش ژنرالیزه** مراجعه نموده است. در بررسی‌های انجام شده

AST: 50 (NL: up to 35), ALT: 60 (NL: up to 40)
Alk-p: 720 (NL: up to 300)
γ GT: 140 (up to 60), Bili: Normal

**سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی طبیعی است. اقدام تشخیصی مناسب بعدی کدام است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*

الف) CT-Scan
ب) سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS)
ج) ERCP
د) بیوپسی کبد

الف ب ج د

## تنگی‌های صفراوی (Stricuture)

تنگی‌های خوش‌خیم صفراوی غالباً به دلیل صدمات ناشی از **جراحی یا پانکراتیت مزمن** می‌باشند. تنگی‌های صفراوی که متعاقب **جراحی** ایجاد شده باشند ممکن است روزها تا سال‌ها بعد از عمل، علامت‌دار شوند. تمامی کسانی که دارای **سابقه جراحی در RUQ یا پانکراتیت مزمن** هستند و به طور مداوم دارای **سطوح بالای آلکالن فسفاتاز سرمی و گاما گلوتامیل ترانسفراز** می‌باشند، باید از نظر تنگی‌های صفراوی مورد شک قرار گیرند.

## سایر علل انسداد صفراوی

■ **اختلالات ساختمانی (Structural):** این موارد عبارتند از:

**۱- کیست‌های کلدوک**

**۲- بیماری کارولی:** دیلاتاسیون سگمنتال مجاری صفراوی داخل کبدی

**۳- دیورتیکول دئودنوم**

**توجه:** اکثر این بیماران به علت توقف صفرا به **سنگ کلدوک ثانویه** مبتلا می‌گردند.

■ **هموبیلی:** به علت آسیب به کبد (تروما)، نئوپلاسم یا آنوریسم شریان کبدی رخ می‌دهد. در این اختلال، لخته خون موجب انسداد متناوب مجرای صفراوی می‌شود.

■ **عفونت‌های انگلی:** انگل‌های صفراوی زیر می‌توانند موجب انسداد صفراوی شوند:

**۱- آسکاریس لومبرکوئیدس**

**۲- کلونورکیس سیننسیس**

**۳- فاسیولا هپاتیکا:** مهم‌ترین علت تنگی صفراوی و کلانژیت ناشی از بیماری‌های انگلی است.

یادداشت



## یادم باشد که:

۱- ریسک فاکتورهای دارویی سنگ کیسه صفرا عبارتند از: OCP، **سفتریاکسون، اکتروتاید، دیورتیک تیازیدی**

۲- اندیکاسیون‌های کله‌سیستکتومی پروفیلاکتیک در بیماران مبتلا به سنگ صفراوی بی‌علامت عبارتند از: **دیابت، کیسه صفرای کلسیفیه (Porcelain)، همراهی با پولیپ‌های بزرگ کیسه صفرا، سنگ‌های بزرگتر از ۳cm، مبتلایان به آنمی سیکل سل، کودکان و بومیان آمریکایی**

۳- بهترین روش مشاهده سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی** می‌باشد، به همین علت اولین تست جهت بررسی سنگ‌های صفراوی، **سونوگرافی** است. دقت سونوگرافی شکمی جهت مشاهده سنگ‌های مجاری صفراوی مشترک (CBD) کم است؛ لذا جهت مشاهده سنگ در مجرای صفراوی مشترک یا کلدوک می‌توان از **سونوگرافی آندوسکوپیک (EUS) و MRCP** استفاده کرد.

۴- **کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک** درمان انتخابی **دردهای صفراوی راجعه ناشی از سنگ صفراوی** می‌باشد.

۵- **درد حاد و ناگهانی قسمت فوقانی شکم که به مدت چند ساعت** ادامه می‌یابد، علامت Hallmark کله‌سیستیت حاد است. **سونوگرافی شکمی** اولین روش تشخیصی انتخابی است. مبتلایان به کله‌سیستیت حاد باید در طی **۴۸-۲۴ ساعت اول** بعد از مراجعه **کله‌سیستکتومی** شوند.

۶- کله‌سیستیت بدون سنگ در **بیماران بدحال** به خصوص افرادی که تحت **TPN** یا **تزریق خون** می‌باشند، رخ می‌دهد. **درد شکمی، تب و لکوسیتوز** در بیماران **با گرسنگی طولانی مدت، بی‌حرکتی و ناپایداری همودینامیک** به نفع این تشخیص می‌باشد. **آنتی‌بیوتیک و کله‌سیستکتومی** درمان اصلی این بیماران می‌باشند. اگر بیمار به شدت بدحال باشد می‌توان از **کله‌سیستوستومی** استفاده نمود.

۷- درمان **پولیپ‌های کیسه صفرا** به قرار زیر است:

**الف)** اگر **پولیپ کوچکتر از ۱cm** باشد: **پیگیری**

**ب)** در صورت وجود هریک از ریسک فاکتورهای بدخیمی زیر، **کله‌سیستکتومی** اندیکاسیون دارد: **اندازه پولیپ بیشتر از ۱cm، وجود سنگ‌های صفراوی همراه، سن بیشتر از ۶۰ سال، افزایش اندازه پولیپ در تصویربرداری‌های سریال**

۸- برای تشخیص **سنگ کلدوک** از **EUS یا MRCP** استفاده می‌شود.

۹- کلانژیت چرکی حاد با **تریاد درد شکم، زردی و تب** تظاهر می‌یابد. کلانژیت حاد یک **اورژانس طبی - جراحی** است. درمان این عارضه عبارت است از: **الف)** تجویز آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف، **ب)** خارج نمودن سریع سنگ‌ها ترجیحاً با ERCP و اسفنکتروتومی آندوسکوپیک، **ج)** کله‌سیستکتومی بعد از Stable شدن بیمار

۱۰- **کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC)** اکثراً **با کولیت اولسرو همراه** است. کلانژیت اسکلروزان اولیه با **MRCP یا ERCP** تشخیص داده می‌شوند. در این روش‌ها **نمای دانه تسبیحی (Beading)** در **مجاری صفراوی داخل و خارج کبدی** مشاهده می‌شود.

# ۱۱ روش برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی

هاریسون ۲۰۱۵

## مقدمه

در بیشتر موارد می‌توان به کمک **شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و تست‌های آزمایشگاهی اندکی**، بیماری‌های کبدی را تشخیص داد. معیار استاندارد طلایی برای ارزیابی بیماری‌های کبد، **بیوپسی کبد** می‌باشد؛ ولی امروزه **کمتر جهت تشخیص به کار برده می‌شود و بیشتر برای Grading و Staging** بیماری استفاده می‌شود. شایع‌ترین تست‌های ارزیابی فانکشن کبد عبارتند از:

۱ـ **سنجش بیلی‌روبین سرم:** میزان کنژوگاسیون کبد و قدرت دفعی کبد را مورد بررسی قرار می‌دهد.

۲ـ **آلبومین سرم:** قدرت تولید پروتئین توسط کبد را ارزیابی می‌نماید.

۳ـ **PT:** قدرت تولید پروتئین توسط کبد را ارزیابی می‌نماید.

## بیماری‌های کبد

بیماری‌های کبد به ۳ گروه تقسیم می‌شوند:

۱ـ **بیماری‌های هپاتوسلولر:** در این گروه آسیب، التهاب و نکروز در سلول‌های کبدی رخ می‌دهد و شامل هپاتیت‌های ویروسی و بیماری کبد الکلی می‌باشند.

۲ـ **بیماری‌های کلستاتیک:** در این گروه توقف جریان صفرا ایجاد شده و شامل سنگ صفراوی، انسداد ناشی از بدخیمی، سیروز صفراوی اولیه و برخی از بیماری‌های کبد ناشی از دارو می‌باشند.

۳ـ **بیماری‌های Mixed:** هم مشخصات هپاتوسلولر و هم ویژگی‌های کلستاتیک را دارند.

## علائم بالینی بیماری‌های کبد

▣ **خستگی:** خستگی شایع‌ترین و کاراکتریستیک‌ترین علامت بیماری کبد است. خستگی در بیماری‌های کبدی به صورت تیپیک بعد از **فعالیت و ورزش** رخ می‌دهد و به ندرت در صبح بعد از استراحت مشاهده می‌شود **(خستگی عصر)**.

▣ **تهوع و استفراغ:** تهوع در بیماری **شدید کبدی** مشاهده شده و ممکن است با خستگی همراه باشد. تهوع ممکن است با **بوی غذا** یا **خوردن غذاهای چرب** ایجاد شود.

▣ **اسهال:** در بیماری‌های کبد، اسهال شایع نمی‌باشد مگر در **ایکتر شدیدی** که بیمار دچار **استئاتوره** گردیده است.

▣ **بی‌اشتهایی:** بی‌اشتهایی و کاهش وزن به صورت شایع در **بیماری‌های حاد کبد** رخ می‌دهند ولی در بیماری‌های مزمن کبد به ندرت مشاهده می‌شوند (به استثنای سیروز).

▣ **درد RUQ:** درد یا Discomfort در RUQ (درد کبد) در بسیاری از بیماری‌های کبد وجود داشته و معمولاً **با تندرنس** همراه است. درد به علت **کشیدگی کپسول Glisson** رخ می‌دهد. درد شدید RUQ در موارد زیر دیده می‌شوند: **۱ـ بیماری‌های کیسه صفرا، ۲ـ آبسه کبد، ۳ـ بیماری Venoocclusive شدید، ۴ـ به طور نادر در هپاتیت حاد**

▣ **خارش:** در بیماری‌های حاد کبد، خارش رخ می‌دهد. به نکات زیر **توجه کنید:**

۱ـ اگر خارش به صورت **زودهنگام** ایجاد شود، نشان‌دهنده **یرقان انسدادی** به علت **انسداد صفراوی یا کلستاز دارویی** می‌باشد.

۲ـ اگر خارش **دیرتر** ایجاد شود، نشان‌دهنده **بیماری‌های هپاتوسلولر** مثل **هپاتیت حاد** می‌باشد.

۳ـ در هر **بیماری مزمن کبدی** و به طور تیپیک **بیماری‌های کلستاتیک** مثل **سیروز صفراوی و کلانژیت اسکلروزان** خارش رخ می‌دهد. در این موارد **خارش قبل از زردی** بوجود می‌آید.

۴ـ خارش در هر بیماری کبدی که موجب **سیروز** می‌شود، وجود دارد.

▣ **زردی (یرقان):** علامت Hallmark بیماری‌های کبدی بوده و قابل اعتمادترین مارکر **شدت بیماری** می‌باشد. قبل از ایجاد زردی در اسکلرا، بیماران از **تیره‌شدن رنگ ادرار** شکایت دارند. زردی به ندرت در بیلی‌روبین کمتر از **۲/۵mg/dl** قابل شناسایی است. در کلستاز شدید غالباً **کم‌رنگ شدن مدفوع و استئاتوره** نیز به وجود می‌آیند.

**توجه:** زردی بدون تیره شدن ادرار معمولاً حاکی از **هیپربیلی‌روبینمی Indirect (غیرکنژوگه)** است. این نوع هیپربیلی‌روبینمی به صورت تیپیک در **آنمی همولیتیک و اختلال ژنتیکی کنژوگاسیون بیلی‌روبین** یافت می‌شود. **سندرم ژیلبرت** نوع **خوش‌خیم و شایع** این اختلالات بوده و در ۵٪ از افراد جامعه رخ می‌دهد. در سندرم ژیلبرت، زردی بعد از **گرسنگی و استرس** شدیدتر می‌شود. **سندرم Crigler-Najjar** نوع شدید و نادر این اختلالات می‌باشد.

## ریسک‌فاکتورهای بیماری‌های کبد

▣ **تماس جنسی:** تماس جنسی یک راه شایع برای انتقال **هپاتیت B** می‌باشد ولی برای هپاتیت C نادر است.

▣ **انتقال عمودی از مادر به نوزاد:** انتقال عمودی از مادر به نوزاد (Vertical) هم در **هپاتیت B** و هم در **هپاتیت C** دیده می‌شود ولی در هپاتیت C **نادر** است.

۱ـ **انتقال عمودی هپاتیت B** را می‌توان به کمک ایمن‌سازی Active و Passive پیشگیری کرد ولی برای انتقال عمودی هپاتیت C راه پیشگیری وجود ندارد.

۲ـ انتقال عمودی در موارد زیر بیشتر رخ می‌دهد:

الف) مادرانی که به صورت همزمان **عفونت HIV** دارند.

ب) مادرانی که **لیبر طولانی یا سخت، RROM و یا مانیتورینگ داخلی جنین** دارند.

### جدول ۱-۱۱ ریسک فاکتورهای ماژور بیماری کبدی

- الکل
- داروها (داروهای گیاهی، قرص جلوگیری از بارداری، داروهای بدون نسخه [Over-the-counter])
- رفتارهای فردی
- فعالیت جنسی
- مسافرت کردن
- مواجهه با افراد مبتلا به زردی یا اشخاص High-risk
- مصرف‌کنندگان داروهای تزریقی
- عمل جراحی اخیر
- تزریق خون یا فرآورده‌های خونی در گذشته یا اخیر
- شغل بیمار
- مواجهه تصادفی با خون یا Needlestick شدن
- سابقه فامیلی بیماری کبدی

▣ **مصــرف مواد مخــدر تزریقی:** مصرف مواد مخــدر تزریقی حتی در گذشته دور در **انتقال هپاتیت B و C بسیار مهم است.**

**نکته:** شایع‌ترین ریسک فاکتور هپاتیت C، مصرف **مواد مخدر تزریقی** می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی).**

▣ **انتقال خون:** به دلیل آزمایشات غربالگری بر روی **خون، تزریق خون،** دیگر ریسک فاکتوری برای هپاتیت B و C در نظر گرفته نمی‌شود. با این حال تا قبل از ســال ۱۹۹۲ برای هپاتیت C و تا قبل از سال ۱۹۸۶ برای هپاتیت B انتقال خون یک ریسک فاکتور در نظر گرفته می‌شود.

**توجه:** خالکوبــی و ســوراخ کردن گوش یا بینی جهت **گوشواره،** برای **هپاتیت B و C** یک ریســک فاکتور در نظر گرفته می‌شــوند. همچنین خوردن صدف برای ابتلا به **هپاتیت A** یک ریسک فاکتور است.

▣ **هپاتیت E:** هپاتیت E یکی از شــایع‌ترین علل زردی **در آســیا و آفریقا** می‌باشد ولی در کشورهای پیشرفته غیرشــایع می‌باشد. اخیراً مواردی از ابتلا به هپاتیت E در مصرف‌کنندگان **گوشــت خوک یا گوشت شکاری (گوزن و گراز وحشی) خام یا نیمه پخته** گزارش شده است.

**نکتــه‌ای بســیار مهم:** هپاتیــت E در مبتلایــان بــه **نقــص ایمنی (دریافت‌کننــدگان پیونــد، شــیمی درمانــی یــا مبتلایان بــه HIV) به نــوع مزمن** تبدیل می‌گردد.

▣ **مصــرف الکل:** مصرف بیشــتر از دو Drink **(۳۰-۲۲ گــرم) در زنان و بیشــتر از سه Drink (۴۵-۳۳ گرم) در مردان سبب افزایش بیماری** کبد الکلی می‌شود.

▣ **سابقه خانوادگی:** علل خانوادگی بیماری‌های کبدی عبارتند از: **بیماری ویلسون، هموکروماتوز، کمبود $\alpha_1$ آنتی‌تریپسین و بیماری کبدی ارثی کودکان که کمتر شایع هستند مثل کلستاز داخل کبدی فامیلیال، کلستاز داخل کبدی راجعه خوش‌خیم و سندرم Alagille.**

**۱- شروع بیماری کبدی شدید در کودکان و نوجوانان همراه با سابقه فامیلیال بیماری کبدی یا اختلالات نوروسایکولوژیک به نفع بیماری ویلسون** است.

۲- ســابقه فامیلیال **ســیروز، دیابت یا نارســایی آندوکرین** و ایجاد بیماری کبــدی در بزرگســالی، به نفع **هموکروماتوز** اســت. در هموکروماتوز باید **ســطح آهن ســرم** اندازه‌گیری شــود و در صورت اختلال در سطح آهن بیمار باید از نظر **موتاسیون‌های C282Y و H63D (تعیین ژنوتیپ HFE)** بررسی شوند.

۳- در افراد با ســابقه **فامیلیال آمفیزم** باید **سطح $\alpha_1AT$** مورد سنجش قرار گیرد. اگر **$\alpha_1AT$** پایین بود، بیماری می‌بایست از نظر **ژنوتیپ Pi** بررسی شود.

## معاینه فیزیکی بیماری‌های کبد

بیشــتر نشــانه‌های بالینی بیماری‌های کبد، **غیراختصاصی** می‌باشــد. در بســیاری از بیماران معاینه فیزیکی **طبیعی** اســت، مگر بیماری **حاد، شــدید یا پیشرفته** باشد.

**الف)** یافته‌های فیزیکی تیپیک بیماری‌هــای کبد عبارتند از: ۱- ایکتر، ۲- هپاتومگالــی، ۳- تندرنس کبدی، ۴- اســپلنومگالی، ۵- آنژیوم عنکبوتی[1]، ۶- اریتم پالمار، ۷- نشانه‌هایی از خاراندن (Excoriations)

**ب)** یافته‌هــای فیزیکــی بیماری پیشــرفته کبدی عبارتنــد از: ۱- تحلیل عضــلات، ۲- آســیت، ۳- ادم، ۴- دیلاتاســیون وریدهای شــکم، ۵- بوی بد تنفس[2]، ۶- آستریکسی، ۷- کنفوزیون، Stupor و کوما

**ج)** در **آقایــان** مبتــلا به **ســیروز** و به خصوص **ســیروز الکلی** ممکن اســت نشانه‌های **هیپراســتروژنمی مثل ژنیکوماســتی، آتروفی بیضه و تغییر در الگوی مردانه موها** مشاهده گردد.

▣ **زردی (یرقان):** بهترین روش برای بررسی زردی، **مشاهده اسکلرا** در نور طبیعی می‌باشد. اگر بیلی‌روبین کمتر از **۲/۵mg/dl** باشد، زردی قابل مشاهده نیســت مگر در **فاز بهبودی** که با بیلی‌روبین کمتر از ۲/۵mg/dl هم زردی دیده می‌شود.

▣ **آنژیوم عنکبوتی و اریتم پالمــار:** در بیماری‌های **حاد و مزمن کبدی** رخ می‌دهند ولی به خصوص در مبتلایان به **سیروز** واضح هستند. این دو نشانه در افراد طبیعی و غالباً در **دوران بارداری** هم مشاهده می‌گردند.

**نکته:** آنژیوم عنکبوتی ممکن اســت **نبض‌دار** بوده و فقط در **دست‌ها، صورت و بالای تنه** مشاهده می‌شود.

**نکته:** در افراد با **پوست تیره،** تشخیص آنژیوم عنکبوتی سخت است.

▣ **هپاتومگالی:** هپاتومگالــی نشــانه قابل اعتمادی بــرای بیماری‌های کبدی نمی‌باشــد. هپاتومگالی به صورت تیپیک در بیماری‌های زیر مشــاهده می‌شود: ۱- ســیروز، ۲- بیماری Venoocclusive، ۳- اختلالات انفیلتراتیو مثل آمیلوئیدوز، ۴- کانسرهای اولیه و متاستاتیک کبد و ۵- هپاتیت الکلی

**توجه:** **تندرنس کبد** قابل اعتمادترین یافته در معاینه فیزیکی کبد است.

▣ **اسپلنومگالی:** به کمک سونوگرافی می‌توان اسپلنومگالی را تأیید نمود.

▣ **بیماری‌های پیشــرفته کبدی:** نشــانه‌های بیماری پیشــرفته کبدی عبارتند از: ۱- تحلیل عضلات، ۲- کاهش وزن علی‌رغم هپاتومگالی، ۳- کبودی (Bruising)، ۴- آسیت، ۵- ادم، ۶- فتق نافی ناشی از آسیت، ۷- هیدروتوراکس، ۸- کاپوت مدوزا (وریدهای برجسته بر روی شکم)، ۹- فشار نبض پهن[3]

**توجه:** آسیت در **دق** به کمک **Shifting dullness** تشخیص داده می‌شود. در موارد مشکوک به کمک **سونوگرافی** می‌توان آسیت را تشخیص دارد.

**توجه:** در مبتلایان به بیماری پیشرفته کبدی، **ادم محیطی** ممکن است در همراهی با سیروز یا بدون وجود سیروز ایجاد شود. فاکتورهایی که در ایجاد ادم نقش دارند، عبارتند از: **هیپوآلبومینمی، نارســایی وریدی، نارسایی قلبی و داروها**

▣ **نارســایی کبدی:** به ایجاد علائم و نشانه‌های **آنســفالوپاتی کبدی** در بیمــاران مبتلا به بیماری‌های حاد و مزمن کبدی شــدید، نارســایی کبد گفته می‌شــود. اولین نشــانه‌های آنســفالوپاتی کبدی عبارتند از: **۱- تغییر در الگوی**

1- Spider angiomata

2- Hepatic fetor

3- Wide pulse pressure

**خواب، ۲ـ تغییر شخصیت، ۳ـ تحریک‌پذیری و بی‌قراری، ۴ـ تغییرات Mental. سپس کنفوزیون، دیس اورینتاسیون، استوپور و نهایت کوما** رخ می‌دهد.

یافته‌های فیزیکی نارسایی کبدی عبارتند از: **آستریکسی و Flapping tremors بدن و زبان**. Fetor hepaticus حاکی از استشمام بوی آمونیاک و شیرین از تنفس بیمار مبتلا به نارسایی کبد می‌باشد (به ویژه زمانی که شانت Portal-venous) وجود دارد.

**نکته:** اگر در بیمار مبتلا به هپاتیت حاد، آنسفالوپاتی کبدی رخ دهد، یک معیار بالینی ماژور برای **هپاتیت فولمینانت** بوده و نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد است.

**نکته‌ای بسیار مهم:** عوامل زمینه‌ساز آنسفالوپاتی کبدی عبارتند از: **۱ـ خونریزی گوارشی، ۲ـ دیورز بیش از حد (Over-diuresis)، ۳ـ اورمی، ۴ـ دهیدراتاسیون، ۵ـ عدم تعادل الکترولیتی، ۶ـ عفونت، ۷ـ یبوست، ۸ـ مصرف ضددردهای نارکوتیک**

● **بررسی نارسایی کبدی و آنسفالوپاتی:** ارزیابی آنسفالوپاتی کبد به کمک آزمایشات **Mental و تست Trial making** صورت می‌گیرد. Trial making از ۲۵ دایره شماره‌دار تشکیل شده است که بیمار در حالت طبیعی باید در عرض ۳۰-۱۵ ثانیه این عدد را به هم متصل نماید. **نقاشی کردن، مقایسه امضای بیمار با امضاهای قبلی او، EEG و Visual evoked potentials** سایر روش‌های بررسی آنسفالوپاتی کبدی می‌باشد.

**سندرم هپاتوپولمونری:** بیماران مبتلا به سیروز درازمدت و هیپرتانسیون مستعد به سندرم هپاتوپولمونری هستند. تریاد این سندرم عبارت است از: **۱ـ بیماری کبدی، ۲ـ هیپوکسمی، ۳ـ شانت شریانی ـ وریدی در ریه‌ها**[1]. سندرم هپاتوپولمونری ۲ علامت کاراکتریستیک زیر را دارد:

**۱ـ پلاتی‌پنه (Platypnea):** به ایجاد تنگی نفس در وضعیت **ایستاده** و رفع آن در وضعیت خوابیده پلاتی‌پنه گفته می‌شود.

**۲ـ ارتوداکسی (Orthodeoxia):** به کوتاهی تنفس و کاهش اشباع اکسیژن در وضعیت ایستاده Orthodeoxia گفته می‌شود.

**نکته‌ای بسیار مهم:** سنجش **اشباع اکسیژن**[2] **به کمک پالس اکسیمتری** تست غربالگری مفیدی جهت تشخیص سندرم **هپاتوپولمونری** می‌باشد.

**یافته‌های پوستی:** تغییرات و اختلالات پوستی به صورت شایع در بیماری‌های مختلف کبد رخ می‌دهند که عبارتند از:

۱ـ **هیپرپیگمانتاسیون** در بیماری‌های کلستاتیک پیشرفته مزمن مثل **سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکلروزان** مشاهده می‌شود. در این بیماری‌ها، **گزانتلاسما و گزانتوم تاندون‌ها** هم رخ می‌دهد.

۲ـ در **هماکروماتوز** اگر میزان آهن برای مدت طولانی بالا باشد، **پیگمانتاسیون خاکستری**[3] در پوست مشاهده می‌شود.

۳ـ **واسکولیت جلدی ـ مخاطی به همراه پورپورای قابل لمس** به ویژه در اندام تحتانی به صورت تیپیک در **کرایوگلبولینمی ناشی از هپاتیت C مزمن** مشاهده می‌شود، اگرچه ممکن است در **هپاتیت مزمن B** هم دیده شود.

**یافته‌های فیزیکی خاص:** در بعضی بیماری‌های کبد، نشانه‌های فیزیکی خاصی وجود دارند که در زیر آورده شده‌اند:

۱ـ **حلقه کایزر ـ فلشر** که رسوب قهوه‌ای ـ طلایی مس در **مامبران دسمه محیط قرنیه** است در **بیماری ویلسون** مشاهده می‌شود.

۲ـ **بزرگی پاروتید و Dupuytren contracture** مطرح‌کننده **الکلیسم مزمن و بیماری الکلی کبد** است.

۳ـ در کانسر اولیه هپاتوسلولر و بیماری متاستاتیک کبد، **کاشکسی و تحلیل رفتن، هپاتومگالی و برویی کبد** وجود دارند.

## طبقه‌بندی بیماری‌های کبد

**بیماری‌های حاد کبد:** شایع‌ترین علل بیماری‌های حاد کبد عبارتند از: **هپاتیت ویروسی (A، B، C)، آسیب‌های کبدی ناشی از دارو، کلانژیت و بیماری کبد الکلی.**

**توجه:** برای تشخیص بیماری‌های حاد کبد **معمولاً نیازی به بیوپسی نیست**؛ مگر اینکه با وجود بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی به تشخیص نرسیم. بیوپسی کبد در تشخیص **هپاتیت حاد الکلی و بیماری‌های کبدی ناشی از دارو** مفید می‌باشد.

**بیماری‌های مزمن کبد:** شایع‌ترین علل بیماری‌های مزمن کبد به ترتیب عبارتند از: **هپاتیت مزمن C، بیماری کبد الکلی، کبد چرب غیر الکلی، هپاتیت مزمن B، هپاتیت اتوایمیون، کلانژیت اسکلروزان، سیروز صفراوی اولیه، هموکروماتوز و بیماری ویلسون**

۱ـ **هپاتیت E** یک علت نادر هپاتیت مزمن است که اغلب در مبتلایان به **نقص ایمنی** رخ می‌دهد.

۲ـ **بیوپسی کبد** در تشخیص بیماری‌های زیر نقش مهمی دارد:

**الف)** هپاتیت اتوایمیون

**ب)** سیروز صفراوی اولیه

**ج)** کبد چرب الکلی و غیرالکلی

**د)** بیماری ویلسون (به همراه اندازه‌گیری مس کبد)

## تست‌های آزمایشگاهی

**تست‌های مقدماتی:** آزمایشات اولیه خون که برای بررسی کبد انجام می‌شوند عبارتند از: **۱ـ ALT و AST، ۲ـ آلکالن فسفاتاز، ۳ـ بیلی‌روبین مستقیم و توتال، ۴ـ آلبومین و ۵ـ PT**

**نکته:** سنجش میزان **گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (gGT)** مشخص می‌نماید که علت بالا رفتن آلکالن فسفاتاز، کبدی است یا خیر

**تست‌های تشخیص ویژه**

۱ـ **آنتی‌بادی ضدمیتوکندری (AMA)** در **سیروز صفراوی اولیه** یافت می‌شود.

۲ـ **P-ANCA** به نفع **کلانژیت اسکلروزان** است.

۳ـ **آنتی‌بادی ضدعضله صاف، ضدهسته‌ای و ضدمیکروزوم کبدی ـ کلیوی** حاکی از **هپاتیت اتوایمیون** است.

**مثال:** در مرد ۳۷ ساله‌ای بدون علامت در آزمایشات دوره‌ای به طور اتفاقی متوجه **آلکالن فسفاتاز بالا** می‌شویم. AST و ALT بیمار در حد طبیعی است. اقدام بعدی شما چیست؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۱)*

الف) چک گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (gGT)

ب) چک آنتی‌میتوکندریال آنتی‌بادی

ج) انجام سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی

د) انجام MR کلانژیوپانکراتوگرافی

الف ب ج د

1- Plumonary arteriovenous shunting

2- Oxygen saturation

3- Slate-gray pigmentation

**جدول ۲-۱۱ـ تست‌های تشخیصی مهم در بیماری‌های کبدی شایع (بسیار مهم)**

| بیماری | تست‌های تشخیصی |
|---|---|
| ▣ هپاتیت A | Anti-HAV IgM |
| ▣ هپاتیت B | |
| حاد | HBsAg و Anti-HBc IgM |
| مزمن | HBsAg و HBeAg و / یا HBV DNA |
| ▣ هپاتیت C | Anti-HCV و HCV RNA |
| ▣ هپاتیت D (دلتا) | HBsAg و Anti-HDV |
| ▣ هپاتیت E | Anti-HEV |
| ▣ هپاتیت اتوایمیون | ANA یا SMA، افزایش IgG، تغییرات هیستولوژیک مشخص |
| ▣ سیروز صفراوی اولیه | آنتی‌بادی ضدمیتوکندری، افزایش IgM، و تغییرات هیستولوژیک خاص |
| ▣ کلانژیت اسکلروزان اولیه | P-ANCA، کلانژیوگرافی |
| ▣ بیماری کبدی دارویی | سابقه خوردن دارو |
| ▣ بیماری کبدی الکلی | سابقه نوشیدن بیش از اندازه الکل و تغییرات هیستولوژیک |
| ▣ کبد چرب غیرالکلی | نشانه‌های کبد چرب در سونوگرافی یا CT-Scan و تغییرات هیستولوژیک خاص |
| ▣ بیماری $\alpha_1$ آنتی‌تریپسین | کاهش میزان $\alpha_1$-آنتی‌تریپسین، فنوتیپ PiZZ یا PiSZ |
| ▣ بیماری ویلسون | کاهش میزان سرولوپلاسمین سرم و افزایش دفع ادراری مس، افزایش مس کبد |
| ▣ هموکروماتوز | افزایش میزان اشباع آهن و فریتین سرم، تست‌های ژنتیکی جهت بررسی موتاسیون ژنتیکی در ژن HFE |
| ▣ کانسر هپاتوسلولر | افزایش α-FP به بیشتر از ۵۰۰، مشاهده توده کبدی در سونوگرافی یا CT-Scan |

**مثال** آقایی ۷۰ ساله با نتایج آزمایشات زیر به شما مراجعه می‌کند:

AST= 25 (Normal), ALT= 30 (Normal)

Bill= Normal, Alk.pl= 1200 (Nl= 306)

**در مرحله بعد کدام یک از موارد زیر را توصیه می‌کنید؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) بیوپسی کبد

ب) سونوگرافی از کبد و مجاری صفراوی

ج) اندازه‌گیری آنتی‌بادی $\gamma$-گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)

د) اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضد میتوکندریال (AMA)

الف | ب | [redacted] | د

**مثال** خانم ۴۵ ساله کارمند خانه سالمندان با خارش و زردی از ۳ ماه قبل مراجعه نموده است. در معاینه حال عمومی خوب است، علایم حیاتی طبیعی است، تب ندارد، سابقه اسهال خونی ندارد، سابقه فامیلی زردی منفی است. در معاینه بدن به جز آثار خارش نکته غیرعادی ندارد. در تکمیل بررسی‌های بیمار فوق کدام یک از موارد ذیل دارای اولویت کمتری است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ـ قطب ۱۰کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) شرح حال کامل دارویی

ب) آزمایش AMA (آنتی میتو کندریال آنتی بادی)

ج) MRCP (MRI مجاری صفراوی کبد)

د) آزمایش HBsAg

توضیح: با توجه به الگوریتم ۱-۱۱

الف | ب | ج | [redacted]

**مثال** آقای ۴۵ ساله‌ای به علت ایکتر که از یک هفته قبل شروع شده، مراجعه کرده است. بیمار سابقه کانسر معده و جراحی متعاقب آن داشته و در حال حاضر تحت شیمی درمانی نوبت ششم است. وی سابقه ایکتر در زمان کودکی به صورت گذرا را دارد. اما سابقه بیماری کبدی در بستگان درجه اول ندارد. نتیجه آزمایش اولیه به صورت زیر است:

AST = 980 (NL = up to 40), ALT = 1150 (NL = up to 40)

Alkp = 380 (NL = up to 306), Bili (T) = 18, Bili (D) = 11

HBC Ab IgG = +, HBS Ag = -, Cseruloplasmin = 25 (15-40)

**کدام تشخیص محتمل‌تر است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) هپاتیت دارویی　　ب) هپاتیت اتوایمیون

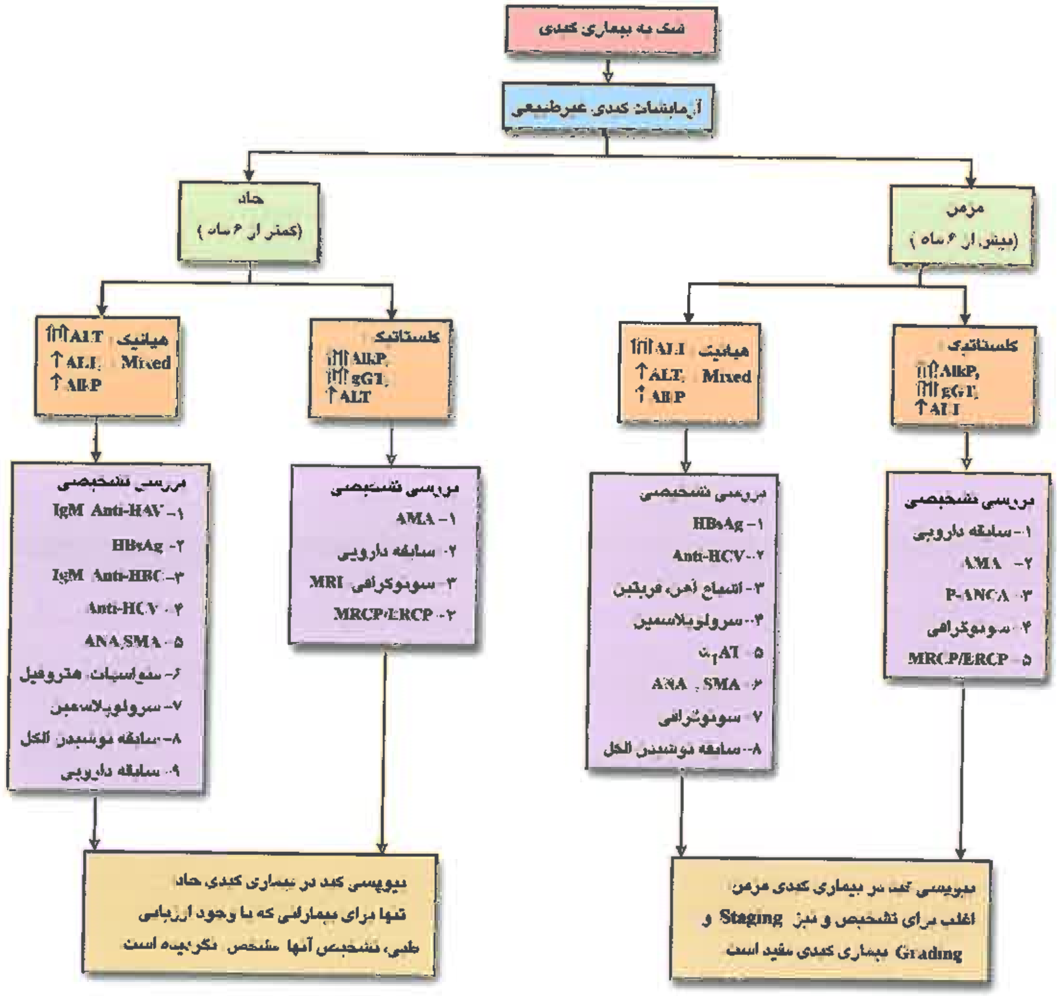
ج) هپاتیت ویرال　　د) هپاتیت ناشی از ویلسون

توضیح: با توجه به الگوریتم ۱-۱۱

الف | [redacted] | ج | د

## تصویربرداری تشخیصی

▣ **مقدمه:** سونوگرافی، CT-Scan و MRI رایج‌ترین روش‌های مشاهده




**شکل ۱-۱۱.** الگوریتم ارزیابی آزمایشات غیرطبیعی کبد (۱۰۰٪ امتحانی)

SMA = Smooth-muscle antibody
AMA = Antimitochondrial antibody
P-ANCA = Peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody

کبد هستند.

۱ـ سونوگرافی و CT-Scan برای تشخیص **دیلاتاسیون مجاری صفراوی** حساس هستند و اولین اقدام برای بیماران مشکوک به **زردی انسدادی** می‌باشند.

۲ـ هر سه روش **سونوگرافی، CT و MRI** قادر به تشخیص **کبد چرب** هستند. در سونوگرافی و CT-Scan کبد چرب به صورت **روشن (Bright)** دیده می‌شود. CT-Scan و MRI، **میزان کبد چرب** را نیز مشخص می‌کنند که به کمک آنها می‌توان بیمارانی که جهت کبد چرب درمان می‌شوند را مانیتور نمود.

۳ـ MRCP و ERCP روش‌های انتخابی برای مشاهده **درخت صفراوی**[1] هستند.

۴ـ برای شناسایی سنگ کلدوک، **MRCP** بهتر از سونوگرافی و CT-Scan است؛ اما کمتر اختصاصی است.

۵ـ MRCP نسبت به ERCP دارای مزایای زیر است:

**الف)** از ماده حاجب و اشعه یونیزان استفاده نمی‌شود.

**ب)** سریع‌تر است.

**ج)** ریسکی برای ایجاد پانکراتیت ندارد.

**د)** کمتر به رادیولوژیست ماهر نیاز دارد.

۶ـ برای ارزیابی **ضایعات آمپولار و کلانژیت اسکلروزان اولیه**، ERCP بهتر از MRCP می‌باشد. به کمک ERCP می‌توان **اقدامات درمانی** نیز کرد از جمله: **اسفنکتروتومی، خارج‌سازی سنگ و کارگذاری Stent**

۷ـ از **CT-Scan اسپیرال** یا **Multidetector** یا **MRI با ماده حاجب** جهت بررسی **توده‌های کبدی، Staging تومورهای کبدی و قبل از عمل جراحی** استفاده می‌شود.

۸ـ از **الاستوگرافی با سونوگرافی** جهت بررسی **فیبروز کبدی** استفاده می‌شود.

## بیوپسی کبد

بیوپسی کبد معیار استاندارد طلایی ارزیابی **بیماری‌های کبدی** (به ویژه

1- Biliary tree

**جدول ۳-۱۱. دسته‌بندی Child-Pugh جهت سیروز**

| فاکتور | ۱ | ۲ | ۳ |
|---|---|---|---|
| بیلی‌روبین سرم µmol/L (mg/dl) | <۳۴ (<۲) | ۳۴-۵۱ (۲-۳) | >۵۱ (>۳) |
| آلبومین سرم g/L (g/dl) | >۳۵ (>۳/۵) | ۳۰-۳۵ (۳-۳/۵) | <۳۰ (<۳) |
| مقدار PT طولانی شده برحسب ثانیه | ۰-۲ | ۲-۶ | >۶ |
| PT براساس INR | <۱/۷ | ۱/۷-۲/۳ | >۲/۳ |
| آسیت | ندارد | به راحتی کنترل می‌شود | به سختی کنترل می‌شود |
| آنسفالوپاتی کبدی | ندارد | خفیف | پیشرفته |

**توجه:** سیستم امتیازدهی Child با جمع کردن امتیازهای هریک از ۵ فاکتور فوق به دست می‌آید و Range امتیازات بین ۵ تا ۱۵ است. امتیازهای ۵ و ۶ در کلاس **A**، امتیازهای ۷ تا ۹ در کلاس **B** و امتیازهای ۱۰ به بالا در کلاس **C** قرار می‌گیرند. افرادی که امتیاز Child آنها ۷ **یا بیشتر است (کلاس B)** دچار سیروز جبران نشده هستند و **کاندید پیوند کبد هستند**.

انواع مزمن) می‌باشد. اگرچه بیوپسی کبد برای تشخیص بعضی از بیماری‌ها به کار برده می‌شود اما بیشتر جهت **تعیین Grade و Stage بیماری کبدی، تخمین پیش‌آگهی و مانیتورینگ پاسخ به درمان** استفاده می‌شود.

**نکته:** دقیق‌ترین روش جهت بررسی **شدت** بیماری کبدی (به ویژه انواع مزمن) بیوپسی کبد است.

**نکته:** اندازه بیوپسی کبد باید **۱/۵-۲cm** باشد.

## Grading و Staging بیماری‌های کبد

■ **بیوپسی کبد:** بهترین روش بررسی شدت بیماری کبدی، **بیوپسی کبد** است.

■ **تست‌های غیرتهاجمی:** تست‌های غیرتهاجمی که نشان‌دهنده فیبروز پیشرفته می‌باشند عبارتند از:

**۱ـ افزایش خفیف بیلی‌روبین**

**۲ـ PT طولانی**

**۳ـ کاهش مختصر آلبومین**

**۴ـ ترومبوسیتوپنی خفیف (معمولاً اولین علامت بدتر شدن فیبروز می‌باشد)**

**توجه:** **مبتلایان به سیروز باید از نظر واریس مری و کارسینوم سلول کبدی** غربالگری و پیگیری شوند. بیمارانی که فیبروز پیشرفته ندارند، به غربالگری نیاز ندارند.

**توجه:** به تازگی **الاستوگرافی و تست‌های تنفسی غیرتهاجمی با ترکیبات نشاندار شده با** $^{13}C$ جهت تشخیص **مراحل اولیه فیبروز و اختلال فانکشن کبد** پیشنهاد گردیده است ولی قابل اعتماد بودن و تکرارپذیری آن تاکنون ثابت نگردیده است.

● **تقسیم‌بندی Child-pugh:** سیروز به کمک سیستم امتیازدهی Child-pugh تقسیم‌بندی می‌شود. امتیازها بین **۵ تا ۱۵** می‌باشد.

**۱ـ کلاس A:** امتیاز بیمار **۵ و ۶** است (سیروز جبران شده)

**۲ـ کلاس B:** امتیاز بیمار **۷ تا ۹** است

**۳ـ کلاس C:** امتیاز بیمار **۱۰ تا ۱۵** است

**نکته:** بیماران با امتیاز ۷ یا بیشتر (کلاس B) معادل **سیروز جبران نشده** هستند و **کاندید پیوند کبد** می‌باشند.

**نکته:** کاربردهای سیستم Child-pugh عبارتند از:

**الف) تعیین پیش‌آگهی**

**ب) پیش‌بینی عوارض اصلی سیروز مثل خونریزی از واریس و پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی**

**توجه:** جدول معیارهای Child-pugh بسیار مهم می‌باشد، لذا در مطالعه آن دقت فرمائید.

■ **سیستم امتیازدهی MELD**[1]: در این سیستم از سه متغیر غیرتهاجمی زیر استفاده می‌شود: **۱ـ PT (برحسب INR)، ۲ـ بیلی‌روبین سرم، ۳ـ کراتی‌نین سرم.**

■ **سیستم امتیازدهی PELD:** برای **کودکان با سن کمتر از ۱۲ سال** به کار برده می‌شود. در این سیستم از **بیلی‌روبین، INR، آلبومین سرم، سن و وضعیت تغذیه‌ای** به عنوان متغیرهای امتیازدهی استفاده می‌شود.

**مثال:** در یک مبتلا به سیروز کبدی که **آسیت قابل کنترل با دیورتیک دارد؛ آنسفالوپاتی ندارد، T.Bili=4.5mg ،INR=2 و Albumin=3.2gr** است. امتیاز Child این بیمار کدام یک از موارد زیر است؟

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) ۸ ب) ۱۰

ج) ۱۱ د) ۱۳

**مثال:** مرد ۴۸ ساله مبتلا به **سیروز کبدی Child B** می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده یک توده کبدی به اندازه ۴×۳cm در لوب راست کبد مشاهده شده، آلفافیتوپروتئین بیمار ۵۰۰ است. بیمار متاستاز کبد یا گرفتاری عروقی ندارد. چه اقدام درمانی برای وی توصیه می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۸۸)*

الف) لوبکتومی ب) پیوند کبد

ج) شیمی درمانی د) تزریق اتانول

**مثال:** بیمار ۴۵ ساله Case شناخته شده سیروز کبدی است که **آسیت وی با دارو کنترل شده است و علائم آنسفالوپاتی ندارد**. نتایج آزمایشگاهی ایشان

1- MELD=Model for end-stage liver disease

به صورت زیر است:

T.Bili=5.2 Serum Alb=3.1gr/dl

PT=17 (NL=12)

**در این بیمار Child score کدام یک از موارد زیر است؟**

*(ارتقاء داخلی دانشگاه ایران ـ تیر ۸۷)*

الف) ۸  ب) ۱۰

ج) ۱۲  د) ۱۴

**توضیح:** به نکات زیر توجه کنید:

۱ـ آسیت وی به راحتی کنترل می‌شود: **۲ امتیاز**

۲ـ آنسفالوپاتی ندارد: **۱ امتیاز**

۳ـ بیلی روبین بیشتر از ۳: **۳ امتیاز**

۴ـ آلبومین بین ۳ تا ۳/۵: **۲ امتیاز**

۵ـ مقدار PT طولانی شده برحسب ثانیه، (۵=۱۲-۱۷): **۲ امتیاز**

**جمع: ۱۰ امتیاز**

**مثال: کدام یک از آزمایشات زیر در تعیین امتیازدهی MELD نقشی ندارد؟** *(امتحان ارتقاء داخلی ـ تیر ۸۳)*

الف) INR  ب) Creatinine

ج) آلبومین  د) بیلی روبین سرم

**مثال: مرد ۲۸ ساله سیروتیک به علت عفونت مزمن HBV، در حال حاضر با هماتمز ماسیو مراجعه نموده است. در آندوسکوپی فوقانی واریس درجه ۲ دارد. سابقه آنسفالوپاتی کبدی را نمی‌دهد. در معاینه، در حال حاضر آسیت ندارد و معاینات عصبی نیز طبیعی است. نتایج آخرین آزمایشات به شرح زیر است:**

Alb=2.8 INR=2 PT=18 AST=60 ALT=45 T.Bil=3.2

**در مورد Child Score این بیمار کدام یک صحیح است؟**

*(امتحان دوره‌ای دستیاران داخلی دانشگاه تهران ـ آبان ۸۹)*

الف) Child A  ب) Child B

ج) Child C

د) داده‌های فوق جهت تعیین Score ناکافیست

**مثال: بیمار سیروتیک با آنسفالوپاتی کبدی خفیف به شما مراجعه می‌کند. در آزمایشات INR=2 و Alb=25 g/dl و بیلی‌روبیلی سرم=2/5 mg/dl می‌باشد. در صورت کسب چه امتیازی از Chid-pugh بیمار به عنوان Child Class B محسوب می‌شود؟** *(پرانترنی شهریور ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) امتیاز ۷، ۸ یا ۹  ب) امتیاز ۱۰، ۱۱ یا ۱۲

ج) امتیاز ۱۳، ۱۴ یا ۱۵  د) امتیاز ۱۶ یا بالاتر

**مثال: مرد ۵۰ ساله‌ای با تشخیص سیروز کبدی در بخش بستری است. براساس اطلاعات زیر از نظر طبقه بندی Child pugh در چه دسته‌ای قرار می‌گیرد؟**

INR= 2.5, Albumin= 2.8gr/dl, BIL= 3.5mg/dl

**و سونوگرافی: مقادیر متوسط آسیت.**

*(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) Child A  ب) Child B

ج) Child C  د) Child D

## Management بیماری‌های کبدی

۱ـ تمام بیماران مبتلا به **کبد الکلی**، مبتلایان به **سیروز**، افرادی که به علت هپاتیت B و C تحت درمان با **اینترفرون** هستند **باید از نوشیدن الکل اجتناب نمایند.**

۲ـ تمام بیماران کبدی باید **واکسن هپاتیت A** و افراد دارای ریسک فاکتور باید **واکسن هپاتیت B** دریافت نمایند. واکسیناسیون بر علیه **آنفلوانزا** و **پنوموکوک** هم توصیه می‌گردد.

۳ـ مصرف داروها باید با احتیاط باشند، مگر اینکه دارویی ضروری باشد.

۴ـ در مبتلایان به سیروز باید **آندوسکوپی فوقانی** از نظر وجود **واریس** انجام شود. اگر **واریس بزرگی** مشاهده شود، بیمار باید به مدت طولانی تحت درمان با **β ـ بلوکرها** قرار گیرد و یا از طریق **آندوسکوپی عروق را مسدود نمود.**

۵ـ بیماران مبتلا به سیروز باید از نظر **خونریزی واریسی و کارسینوم هپاتوسلولر** پیگیری شوند. جهت پیگیری کارسینوم هپاتوسلولر در مبتلایان به سیروز، **سونوگرافی با فواصل هر ۱۲-۶ ماه** توصیه می‌شود.



### یادم باشد که:

۱ـ **سیروز صفراوی اولیه** در زمان میانسال **(با میانگین ۵۰ سال)** شایع‌تر است. اکثر بیماران **بی‌علامت** هستند. **خستگی و خارش** مهمترین علائم هستند. خارش در ۵۰٪ بیماران در زمان تشخیص وجود داشته و بیشترین شدت آن در **بعد از ظهر** است. تست‌های کبدی مختل **با الگوی کلستاتیک** در این بیماران دیده می‌شود (افزایش بارز در آلکالن فسفاتاز و گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز [GGT]، افزایش خفیف AST و ALT). در ۹۰٪ مبتلایان، **آنتی‌بادی آنتی‌میتوکندریال (AMA) مثبت است (۱۰۰٪ امتحانی).**

۲ـ سنجش میزان **گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)** مشخص می‌نماید که علت بالا رفتن آلکالن فسفاتاز، کبدی است یا خیر.

۳ـ در طبقه‌بندی Child-Pugh امتیاربندی به صورت زیر است:

**الف) کلاس A: امتیاز بیمار ۵ و ۶ است.**

**ب) کلاس B: امتیاز بیمار ۷ تا ۹ است.**

**ج) کلاس C: امتیاز بیمار ۱۰ تا ۱۵ است.**

۴ـ **بیماران با امتیاز ۷ یا بیشتر (کلاس B) معادل سیروز جبران نشده** هستند و کاندید **پیوند کبد** می‌باشند.

# ۱۲ ارزیابی کارکرد کبد

هاریسون ۲۰۱۵

## بیلی‌روبین سرم

بیلی‌روبین به دو صورت **کنژوگه و غیرکنژوگه** در خون وجود دارد. **بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم)** در آب محلول بوده و به وسیله **کلیه** دفع می‌گردد در صورتی که **بیلی‌روبین غیرکنژوگه (جزء غیرمستقیم)** در آب غیرمحلول بوده و در خون به آلبومین متصل می‌باشد. برای تعیین میزان بیلی‌روبین توتال و مقدار کنژوگه و غیرکنژوگه آن از واکنش واندنبرگ (Van den bergh assay) استفاده می‌شود.

۱ـ میزان طبیعی بیلی‌روبین توتال بین **۱ تا ۱/۵mg/dl** است. در ۹۵٪ از جمعیت طبیعی مقدار بیلی‌روبین توتال بین **۰/۲ تا ۰/۹mg/dl** است.

۲ـ اگر میزان بیلی‌روبین مستقیم (Direct) **کمتر از ۱۵٪** بیلی‌روبین توتال باشد، می‌توان کل بیلی‌روبین را **غیرمستقیم (Indirect)** در نظر گرفت.

۳ـ بیشترین حد Upper limit طبیعی بیلی‌روبین کنژوگه **۰/۳mg/dl** است.

۴ـ افزایش **بیلی‌روبین غیرکنژوگه** ندرتاً ناشی از **بیماری کبدی** است.

۵ـ در بعضی از **اختلالات همولیتیک** و برخی از بیماری‌های ژنتیکی مثل **کریگلر نجار و ژیلبرت افزایش بیلی‌روبین غیرکنژوگه** اتفاق می‌افتد.

۶ـ بررسی از نظر **همولیز** در **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه ایزوله** (بیلی‌روبین افزایش یافته ولی بیلی‌روبین مستقیم آن کمتر از ۱۵٪ است) الزامی است.

۷ـ در صورت اثبات عدم وجود همولیز در **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه** ایزوله، نیازی به بررسی بیشتر نمی‌باشد و می‌توانیم آن را ناشی از **سندرم ژیلبرت** بدانیم **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۸ـ **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه** غالباً همیشه موید وجود **بیماری کبد یا سیستم صفراوی** است.

**◙ سطح بیلی‌روبین به عنوان مارکر پیش‌آگهی:** اگرچه میزان بیلی‌روبین سرم به عنوان مارکر پیش‌آگهی به کار برده نمی‌شود؛ اما در بیماری‌های زیر می‌توان از آن برای پی بردن به شدت بیماری و پیش‌آگهی استفاده نمود:

**الف) در هپاتیت ویروسی**، هر چقدر بیلی‌روبین سرم بالاتر باشد، آسیب سلول‌های کبدی بیشتر خواهد بود.

**ب) در هپاتیت الکلی**، بیلی‌روبین توتال بالا با Outcome ضعیف همراه است.

**ج) در سیستم امتیازدهی MELD**[1]، بیلی‌روبین یکی از پارامترهای امتیازدهی جهت تخمین میزان Survival بیماری‌های کبدی End-stage

1- Model for Endstage Liver Disease (MELD) Score

می‌باشد.

**د) اگر در بیماری کبدی ناشی از دارو**، بیلی‌روبین توتال بالا رفته باشد، نشان‌دهنده آسیب شدیدتری می‌باشد.

## بیلی‌روبین ادرار

بیلی‌روبین غیرکنژوگه در سرم توسط کلیه فیلتره نمی‌گردد و همیشه به آلبومین متصل می‌شود، بنابراین بیلی‌روبین موجود در ادرار از نوع **کنژوگه** است. **Urine dipstick test (آزمون نواری ادرار)** اطلاعاتی مشابه آنالیز بیلی‌روبین سرم فراهم می‌کند؛ این آزمون حدوداً ۱۰۰٪ دقت دارد.

۱ـ **بیلی‌روبینوری** نشان‌دهنده وجود **بیماری کبدی** می‌باشد.

۲ـ ممکن است **فنوتیازین‌ها** باعث مثبت کاذب با مصرف قرص Ictotest شوند.

۳ـ بعد از برطرف شدن زردی (Jaundice)، بیلی‌روبین ادرار **زودتر** از بیلی‌روبین سرم پاک می‌شود.

## آمونیاک خون

مبتلایان به **بیماری پیشرفته کبدی** به طور مشخصی دچار **تحلیل عضلانی**[2] می‌شوند که این امر احتمالا در **هیپرآمونمی** این بیماران نقش دارد. **بین وجود یا میزان آنسفالوپاتی حاد و افزایش آمونیاک خون رابطه ضعیفی وجود دارد.** بین فانکشن کبد و آمونیاک سرم خون ارتباط ضعیفی وجود دارد. در مبتلایان به **هیپرتانسیون شدید پورت و شانت‌شدن خون پورت در اطراف کبد** ممکن است علی‌رغم فانکشن نرمال یا نزدیک به نرمال کبد، آمونیاک خون افزایش یابد.

**نکته:** **افزایش آمونیاک شریانی** با Outcome بیماران مبتلا به نارسایی فولمینانت کبدی در ارتباط است.

## آنزیم‌های سرم

**◙ آنزیم‌های نشان‌دهنده آسیب به هپاتوسیت‌ها:** ترانس آمینازها (آمینوترانسفرازها) مارکرهای حساسی در آسیب به سلول‌های کبدی هستند و شامل **آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)** می‌باشند.

**نکته:** آزادشدن این آنزیم‌ها الزاماً به **نکروز سلول‌های کبدی ارتباط ندارد** و بین میزان آسیب‌دیدگی هپاتوسیت‌ها و سطح آمینوترانسفرازها **رابطه ضعیف** وجود دارد.

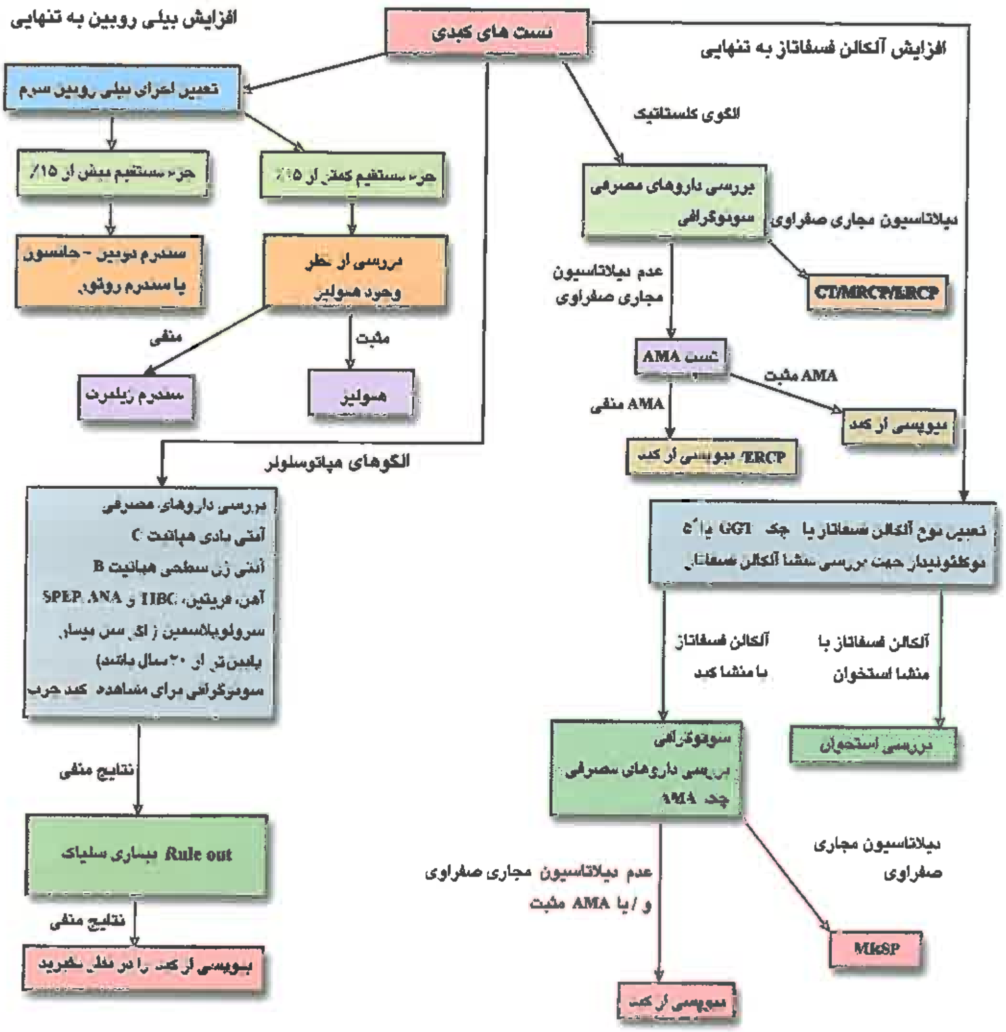
**نکته: ALT** به طور عمده در **کبد** وجود دارد (لذا جهت آسیب کبدی **اختصاصی‌تر** می‌باشد) ولی **AST** به ترتیب میزان غلظت در کبد، عضله قلب، عضله اسکلتی، کلیه‌ها، **مغز**، پانکراس، ریه‌ها، لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها یافت می‌گردد.

**نکته:** **افزایش مطلق آمینوترانسفرازها از نظر پروگنوز اختلالات حاد هپاتوسلولر اهمیتی ندارد (۱۰۰٪ امتحانی).**

**◙ محدوده طبیعی و تغییرات آمینوترانسفرازها:** Range طبیعی AST و ALT بین ۱۰-۴۰IU/L است.

تمام انواع آسیب‌های کبدی سبب افزایش متوسط آمینوترانسفرازهای سرم می‌شوند که تا حد ۳۰۰IU/L غیراختصاصی هستند ولی مقادیر بیش از

2- Muscle wasting




شکل ۱-۱۲. الگوریتم بررسی بیماری‌های مزمن کبدی، AMA: آنتی‌بادی ضدمیتوکندریایی، SPEP: الکتروفورز پروتئین‌های سرم، GGT: گاماگلوتامیل‌ترانس‌پپتیداز (۱۰۰٪ امتحانی)

۱۰۰۰ IU/L تقریباً منحصراً در آسیب‌های قابل توجه سلول‌های کبدی ایجاد می‌گردد مثلا در هپاتیت ویروسی، آسیب ایسکمیک کبد **(هیپوتانسیون درازمدت و یا نارسایی حاد قلبی) و یا آسیب کبدی ناشی از توکسین‌ها یا داروها.**

**الگوهای افزایش آمینوترانسفرازها:** الگوی افزایش یافتن آمینوترانسفرازها می‌تواند از نظر تشخیصی یاری‌دهنده باشد.

۱- در اغلب **اختلالات حاد سلول کبدی** سطح ALT از AST بالاتر می‌باشد یا با آن مساوی است.

۲- در **هپاتیت مزمن ویروسی و کبد چرب غیرالکلی** نسبت AST به ALT، **کمتر از ۱** می‌باشد، ولی در صورت ایجاد **سیروز** این نسبت به **بیشتر از ۱** می‌رسد.

۳- اگر $\frac{AST}{ALT} > \frac{2}{1}$ باشد مطرح‌کننده **بیماری الکلی کبد** است.

۴- اگر $\frac{AST}{ALT} > \frac{3}{1}$ باشد به طور قطعی **بیماری الکلی کبد** را مطرح می‌کند.

۵- در بیماری الکلی کبد ALT اغلب طبیعی است و AST ندرتاً از ۳۰۰ IU/L بیشتر می‌شود.

**یادآوری:** در بیماری الکلی کبد معمولا میزان **AST از ALT بیشتر است.**

۶- **افزایش مختصر** سطح ALT در یک فرد **بدون علامت** به ندرت نشان‌دهنده بیماری شدید کبدی می‌باشد و به نظر می‌رسد **بیماری کبد چرب** محتمل‌ترین علت آن باشد.

۷- مقدار پایین ALT در بیماران الکلی از کمبود **پیریدوکسال فسفات** منشأ می‌گیرد که خود ناشی از الکل است.

۸- علی‌رغم اینکه در طی یرقان انسدادی، آمینوترانسفرازها به شدت افزایش نمی‌یابند ولی در طی **مرحله حاد انسداد صفراوی** به حدود ۱۰۰۰-۲۰۰۰ IU/L می‌رسند که دلیلش عبور سنگ از مجاری صفراوی مشترک است و به سرعت کاهش پیدا می‌کنند.

**نکته‌ای بسیار مهم: در یرقان‌های انسدادی معمولا آمینوترانسفرازها بالا نمی‌روند، استثناء آن مرحله حاد انسداد صفراوی است که علت آن ورود سنگ صفراوی به مجرای صفراوی مشترک است.**

**مثال: بیمار ۴۵ ساله‌ای با شکایت زردی، بی‌حالی، ضعف از ۲ هفته پیش مراجعه کرده است. در سونوگرافی مجاری صفراوی طبیعی است و کبد متورم است. آزمایشات به صورت زیر است:**

**ALT=1500 IU/L, AST=1200 IU/L, ALKph=Normal**

**WBC=8000, Total Bili=8mg/dl, Direct Bili=5mg/dl**

**جدول ۱-۱۲. الگوهای تست‌های کبد در اختلالات کبدی ـ صفراوی**

| نوع اختلال | بیلی‌روبین | آمینوترانسفرازها | ALK-P | آلبومین | PT |
|---|---|---|---|---|---|
| همولیز/ سندرم ژیلبرت | طبیعی تا 5 mg/dl<br>۸۵٪ در اثر جزء غیرمستقیم<br>بدون بیلی‌روبینوری | نرمال | نرمال | نرمال | نرمال |
| نکروز حاد هپاتوسلولر (هپاتیت ویروسی و دارویی، نارسایی حاد قلبی و هپاتوتوکسین‌ها) | هر دو جزء ممکن است بالا رفته باشند<br>سطح بیلی‌روبین متعاقب افزایش آمینوترانسفرازها به پیک خود می‌رسد<br>بیلی‌روبینوری | افزایش یافته، اغلب بیشتر از ۵۰۰ IU<br>ALT>AST | نرمال تا کمتر از ۳ برابر حد نرمال | نرمال | معمولاً نرمال. اگر بیش از ۵ برابر حد کنترل باشد و با VitK وریدی اصلاح نشود نشانه پروگنوز بد است |
| اختلالات هپاتوسلولر مزمن | هر دو جزء ممکن است بالا رفته باشند<br>بیلی‌روبینوری | افزایش یافته ولی اغلب کمتر از ۳۰۰ IU | نرمال تا کمتر از ۳ برابر حد نرمال | اغلب کم شده | اغلب طولانی شده و با تجویز Vit K وریدی اصلاح نمی‌شود |
| هپاتیت الکلی سیروز | هر دو جزء ممکن است بالا رفته باشند<br>بیلی‌روبینوری | $\frac{AST}{ALT}>2$ نشان‌دهنده سیروز یا هپاتیت الکلی | نرمال یا کمتر از ۳ برابر حد نرمال | اغلب کم شده | اغلب طولانی شده و با تجویز Vit K وریدی اصلاح نمی‌شود |
| کلستاز داخل و خارج کبدی (زردی انسدادی) | هر دو جزء ممکن است بالا رفته باشند<br>بیلی‌روبینوری | نرمال تا افزایش متوسط. ندرتاً بیشتر از ۵۰۰ IU | افزایش یافته، اغلب بیش از ۴ برابر نرمال | نرمال مگر در موارد مزمن | نرمال. اگر طولانی شده باشد با تجویز Vit K وریدی اصلاح می‌شود |
| بیماری‌های انفیلتراتیو (تومور، گرانولوم)، انسداد پارشیال مجاری صفراوی | معمولاً نرمال | نرمال تا افزایش مختصر | افزایش یافته، اغلب بیش از ۴ برابر نرمال<br>با سنجش ۵′ ـ نوکلئوتیداز یا گاما ـ گلوتامیل ترانس‌پپتیداز منشأ کبدی آنزیم تأیید می‌گردد | نرمال | نرمال |

**کدام تشخیص کمتر محتمل است؟** *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) هپاتیت ویروسی
ب) هپاتیت الکلی
ج) هپاتیت اتوایمیون
د) هپاتیت دارویی

**توضیح:** در بیماری الکلی کبد نسبت AST به ALT، ۲ تا ۳ به ۱ است در حالی که در Case مورد نظر ALT از AST بیشتر است؛ لذا هپاتیت الکلی کمتر مطرح است.

الف | ب | ج | د

**آنزیم‌های نشانگر کلستاز:** در کلستاز فعالیت آنزیم‌های **آلکالن فسفاتاز، ۵′ نوکلئوتیداز و گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)** بالا می‌رود. موارد افزایش غیرپاتولوژیک آلکالن فسفاتاز عبارتند از:

۱ـ سن **بالای ۶۰ سال** موجب افزایش خفیف آلکالن فسفاتاز می‌شود (۱ تا ۱/۵ برابر حد نرمال)

۲ـ در افراد **دارای گروه خونی B و O** پس از **مصرف غذاهای چرب**، آلکالن فسفاتاز افزایش پیدا می‌کند.

۳ـ **کودکان و نوجوانان با رشد سریع استخوانی** به دلیل وجود آلکالن فسفاتاز استخوانی

۴ـ **اواخر دوران بارداری** به دلیل وجود آلکالن فسفاتاز جفتی

۵ـ افزایش آلکالن فسفاتاز **کمتر از ۳ برابر** در همه انواع **بیماری‌های کبدی** ممکن است یافت شود.

۶ـ افزایش آلکالن فسفاتاز ناشی از کبد برای کلستاز اختصاصی نیست.

**۷ـ افزایش بیش از ۴ برابر آلکالن فسفاتاز در بیماران مبتلا به اختلالات کلستاتیک کبد، بیماری‌های انفیلتراتیو کبد مثل کانسر و بیماری‌های استخوانی مانند پاژه که Turn over سریع استخوانی دارد مشاهده می‌شود.**

۸ـ در کلستاز داخل و خارج کبدی (زردی انسدادی) **PT** طبیعی است ولی اگر افزایش یافته باشد با تجویز VitK وریدی اصلاح می‌گردد.

۹ـ در **بیماری‌های انفیلتراتیو و یا در انسداد نسبی صفراوی**، آلکالن فسفاتاز افزایش یافته است.

۱۰ـ در غیاب زردی یا افزایش آمینوترانسفرازها، افزایش آلکالن فسفاتازهای با منشا کبدی غالباً ولی نه همواره مطرح‌کننده **مراحل اولیه کلستاز** می‌باشد و به طور کمتر شایع **تومور یا گرانولوم** را مطرح می‌نمایند.

۱۱ـ بیماری‌هایی که سبب افزایش ایزوله آلکالن فسفاتاز می‌شوند؛ عبارتند از: **بیماری هوچکین، دیابت، هیپرتیروئیدی، آمیلوئیدوز، نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌های التهابی روده.**

۱۲ـ مقدار افزایش آلکالن فسفاتاز سرم در تشخیص افتراقی کلستاز داخل کبدی یا خارج کبدی مؤثر نمی‌باشد. میزان آلکالن فسفاتاز در یرقان انسدادی ناشی از کانسر، سنگ مجرای صفراوی مشترک، کلانژیت اسکلروزان یا تنگی مجرای صفراوی تفاوتی ندارند.

۱۳ـ **کلانژیوپاتی AIDS** ناشی از **عفونت CMV** یا **کریپتوسپوریدیوم** و سل با درگیری کبدی سبب **افزایش شدید آلکالن فسفاتاز** می‌شوند.

**نکته‌ای بســـیار مهم:** هرگاه در بیماری آلکالن فسفاتاز بالا بود برای افتراق علل کبدی از غیرکبدی باید ابتدا سنجش سرمی **۵'- نوکلئوتیداز یا گاما گلوتامیل ترانس پپتیـــداز (GGT)** صورت پذیرد، در صورت بالا بودن هر یک از مارکرها، علت کبدی مطرح می‌شود.

**مثال:** خانم ۴۰ ســـاله‌ای با خارش، ضعف و بی‌حالی مراجعه کرده اســـت. در معاینه اســـکلرا زرد رنگ اســـت. در آزمایشـــات اولیه آلکالن فســـفاتاز چهار برابر طبیعی و آمینوترانســـفراز دو برابر نرمال می‌باشـــد. سابقه مصرف دارو ندارد. اقدامات تشخیصی بعدی را انتخاب کنید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۱)*

الـف) اول CT-Scan و در صورت طبیعی بودن مجـــاری صفراوی، نمونه‌برداری کبد در صورت طبیعی بودن AMA

ب) اول سونوگرافی و در صورت طبیعی بودن مجاری صفراوی، AMA و در صورت منفی بودن، بیوپسی کبد

ج) اول ســـونوگرافی و در صورت گشاد بودن مجاری صفراوی، نمونه‌برداری کبد و در صورت طبیعی بودن، ERCP

د) اول سونوگرافی و در صورت طبیعی بودن مجاری صفراوی، AMA و در صورت مثبت بودن، ERCP

**توضیح:** با توجه به الگوریتم ۱-۱۲

الف ■ ج د

**مثال:** آقـای ۳۰ ســـاله به دلیل خارش از شـــش ماه قبـــل و ایکترو ضعف و خســـتگی از یک ماه قبل تحت بررســـی اســـت. ســـابقه بیماری خاصی ندارد و شـــرح حال دارویی منفی است. در معاینه فیزیکی، اسپلنومگالی خفیف مشهود اســـت. در آزمایشـــات بیلی‌روبیـــن توتـــال ۴/۸mg/dl و بیلی‌روبین مســـتقیم ۲/۱mg/dl می‌باشـــد. پلاکـــت و INR و آلبومیـــن نرمـــال اســـت. ALT: 153، AST: 131، Alk.ph: 875، سونوگرافی شکم و لگن نرمال است. قدم بعدی کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) CT-Scan شکم و لگن

ب) اندازه‌گیری ANA و الکتروفورز ایمونوگلوبولین

ج) MRCP

د) بیوپسی کبد

الف ب ■ د

**مثال:** بیمار خانم ۴۵ ســـاله‌ای اســـت که با خارش به شـــما مراجعه کرده اســـت. در بررســـی‌های انجام شده ALP (آلکالن فســـفاتاز) و GGT بالا گزارش شـــده است. سونوگرافی شکم نرمال است. AMA (آنتی میتوکندریال آنتی بادی) مثبت می‌باشد. در این مرحله اقدام تشخیصی مناسب کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) ERCP     ب) Liver Biopsy

ج) MRCP     د) Abdominal CT

الف ب ■ د

**مثال:** بیماری با یرقان مراجعه کرده اســـت در معاینه غیر از یرقان اســـکلرا یافته پاتولوژیـــک دیگری ندارد. آنزیم‌هـــای کبد، INR و آلبومین نرمال اســـت. بیلی‌روبین توتال 5 mg/dl و جزء مستقیم 0.7 mg/dl است. احتمال کدام یک از بیماری‌های زیر کمتر است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) سندرم ژیلبرت     ب) خونسازی غیر مؤثر





**شـــکل ۲-۱۲.** کبودی خودبه‌خودی در بیمار مبتلا به ســـیروز بـــه علت اختلالات انعقادی در این بیماری

ج) هپاتیت حاد     د) همولیز

الف ب ■ د

**مثال:** آقای ۵۴ ســـاله با آلکالن فسفاتاز مساوی با ۶۲۵ (نرمال کمتر از ۲۵۰) و ALT معادل ۸۰ (نرمال کمتر از ۴۰) که سایر بررسی‌ها نرمال است، اقدام بعدی کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) MRCP     ب) ERCP

ج) اندوسونوگرافی     د) سونوگرافی مجاری صفراوی

الف ب ج ■

**مثال:** خانم جوانی که از دو ماه قبل ورزش حرفه‌ای را شـــروع کرده با زردی و خارش مراجعه نموده اســـت. در معاینه و سونوگرافی شکم یافته خاصی ندارد. آزمایشات وی به قرار زیر است.

**ALT=320 U/L, AlP= 2700 U/L, Bill (total)= 14 mg/dl, Bill (Direct)= 8 mg/dl**

اقدام بعدی کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) MRI مجاری صفراوی

ب) CT-Scan شکم و لگن

ج) درخواست تست AMA (آنتی‌بادی ضد میتوکندریال)

د) درخواست HCVAb

**توضیح:** تمام سئوالات این فصل عملاً از الگوریتم ۱-۱۲ طراحی می‌گردد.

الف ب ■ د

# آزمون‌های اندازه‌گیری‌کننده عملکرد بیوسنتیک کبدی

## آلبومین سرم

آلبومین سرم فقط به وسیله هپاتوسیت‌ها ساخته می‌شود ولی به علت نیمه عمر طولانی (۱۸ تا ۲۰ روز) شاخص خوبی برای اختلالات حاد و یا خفیف کبدی نمی‌باشد.

۱ـ آلبومین کمتر از ۳ g/dl نشان‌دهنده بیماری کبدی مزمن است.

۲ـ هیپوآلبومینمی در مشکلات مزمن کبدی مثل سیروز شایع‌تر است و بیان‌کننده آسیب شدید کبد و کاهش تولید آلبومین است.

۳ـ در مبتلایان به آسیت به طور استثناء سنتز آلبومین طبیعی و حتی افزایش یافته است ولی به علت افزایش حجم هیپوآلبومینمی ایجاد می‌شود.

۴ـ هیپوآلبومینمی برای بیماری‌های کبدی یک یافته اختصاصی نمی‌باشد و در موارد دیگری نیز روی دهد که عبارتند از: آنتروپاتی از دست‌دهنده پروتئین، سندرم نفروتیک و عفونت‌های مزمنی که با افزایش درازمدت، IL ـ 6 یا TNF همراه هستند.

۵ـ سنجش آلبومین سرم جهت غربالگری افراد مشکوک به بیماری کبدی، اندیکاسیون ندارد.

**یادآوری:** آلبومین سرم مارکر خوبی برای بیماری‌های حاد کبدی و همچنین اختلالات خفیف فانکشنال کبد نمی‌باشد.

## گلوبولین‌های سرم

گلوبولین‌های سرم شامل گاماگلوبولین‌ها (ایمونوگلبولین‌ها)، آلفا و بتاگلوبولین‌ها هستند. گاماگلوبولین‌ها توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند و در بیماری‌های مزمن کبدی مثل هپاتیت مزمن و سیروز بالا می‌رود. آلفا و بتاگلوبولین‌ها به طور عمده توسط سلول‌های کبد تولید می‌گردند.

افزایش میزان گاماگلبولین‌ها در سیروز به دلیل افزایش تولید آنتی‌بادی‌ها می‌باشد که برخی از آنها علیه باکتری‌های روده تولید گردیده‌اند. این حالت به علت نارسایی کبد سیروزی در پاکسازی آنتی‌ژن‌های باکتریایی می‌باشد.

۱ـ افزایش پلی‌کلونال IgG در هپاتیت اتوایمیون دیده می‌شود.

۲ـ افزایش IgM در سیروز صفراوی اولیه شایع است.

۳ـ افزایش IgA در بیماری الکلی کبد دیده می‌شود.

## فاکتورهای انعقادی

فاکتورهای انعقادی خون به جز فاکتور ۸ تنها در سلول‌های کبدی ساخته می‌شوند. نیمه عمر فاکتور VII، ۶ ساعت، نیمه عمر فیبرینوژن، ۵ روز و بسیار کوتاه‌تر از نیمه عمر آلبومین است. فاکتورهای انعقادی به علت سرعت بالای Turn over، سریع‌ترین معیار منفرد فانکشن سنتتیک کبدی هستند که هم در تشخیص بیماری حاد پارانشیمی و هم در پیش‌بینی پروگنوز بیماری کمک می‌کنند. به همین منظور سنجش PT مفید می‌باشد که فاکتورهای ۲، ۵، ۷ و ۱۰ را مورد بررسی قرار می‌دهد.

**یادآوری:** سنتز فاکتورهای ۲، ۷، ۹ و ۱۰ وابسته به ویتامین K است.

**نکته:** در هپاتیت، سیروز و اختلالات کاهنده ویتامین K مثل زردی انسدادی یا سوءجذب چربی از هر نوع، زمان PT افزایش می‌یابد.

**نکته:** افزایش شدید زمان PT (بیشتر از ۵ ثانیه بالاتر از مقدار کنترل) که با تزریق VitK اصلاح نمی‌شود حاکی از پیش‌آگهی بد در هپاتیت حاد ویروسی و سایر بیماری‌های حاد و مزمن کبدی می‌باشد.

**INR و ISI:** INR[1] برای بیان میزان اثر آنتی‌کوآگولانی در هنگام درمان با وارفارین استفاده می‌شود. ISI[2] فقط برای بیمارانی که آنتاگونیست VitK مصرف می‌کنند، معتبر می‌باشد و در بیماری‌های مزمن کبدی چندان معتبر نمی‌باشد.

**توجه:** INR به همراه بیلی‌روبین توتال و کراتی‌نین سیستم امتیازدهی MELD را تشکیل می‌دهند. از سیستم MELD برای پیوند کبد استفاده می‌شود.

## سایر تست‌های تشخیصی

**بیوپسی کبد از راه پوست:** این روش بر بالین بیمار و با استفاده از بی‌حسی موضعی قابل انجام است. اندیکاسیون‌های بیوپسی کبد از راه پوست عبارتند از:

۱ـ بیماری‌های هپاتوسلولر غیرمشخص

۲ـ هپاتیت طول کشیده با احتمال وجود هپاتیت مزمن فعال

۳ـ هپاتومگالی توجیه نشده

۴ـ اسپلنومگالی توجیه نشده

۵ـ نقایص پرشدگی (Filling defects) کبد در تصاویر رادیولوژیک

۶ـ تب با علل ناشناخته (FUO)

۷ـ Staging لنفوم بدخیم

**نکته:** بیشترین دقت بیوپسی کبد در اختلالاتی است که سبب تغییرات منتشر در تمام کبد می‌شوند.

**نکته:** کنترااندیکاسیون‌های انجام بیوپسی کبد از راه پوست عبارتند از: ۱ـ آسیت واضح و ۲ـ INR طولانی. در چنین شرایطی بیوپسی باید به روش ترانس ژوگولار انجام گیرد.

**تست‌های غیرتهاجمی برای شناسایی فیبروز کبد:** اگرچه بیوپسی کبد، استاندارد ارزیابی فیبروز کبد است ولی از روش‌های غیرتهاجمی زیر نیز به تازگی برای بررسی فیبروز کبد استفاده می‌کنند:

۱ـ تست فیبرو (Fibro test): یک تست خونی است که مقدار هاپتوگلوبین، بیلی‌روبین، GGT، آپولیپوپروتئین A-I و α2 ـ ماکروگلوبولین را مورد بررسی قرار می‌دهد. از این تست جهت تشخیص فیبروز در مبتلایان به هپاتیت B و C مزمن، بیماری کبد الکلی و بیماران مبتلا به پسوریازیس که متوتروکسات مصرف می‌کنند، استفاده می‌شود.

۲ـ الاستوگرافی گذرا (TE): نام تجاری آن Fibro scan است. در این روش به کمک سونوگرافی، میزان فیبروز کبد مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**سونوگرافی:** اولین تست تشخیصی در افرادی که آزمایشات کبدی آنها نشان‌دهنده کلستاز است، سونوگرافی می‌باشد. برای بررسی وجود دیلاتاسیون مجاری داخل و یا خارج کبدی یا شناسایی سنگ‌های صفراوی از سونوگرافی استفاده می‌شود.

1- International Normalized Ratio (INR)

2- International Sensitivity Index (ISI)

**یادداشت**

**نکته:** **سونوگرافی** می‌تواند **ضایعات فضاگیر داخل کبدی** را نشان بدهد.

**نکته:** به کمک سونوگرافی، **توده‌های کیستی و توپر** از هم افتراق داده می‌شوند و بیوپسی مستقیم از طریق پوست را ممکن می‌سازد.

**نکته:** **سونوگرافی** به کمک **تصویربرداری داپلر** می‌تواند **بازبودن ورید پورت، شریان کبدی و ورید کبدی** را مشخص کند.

**نکته:** در بیماران مشکوک به **سندرم بودکیاری** نخستین تست درخواستی، **سونوگرافی** است.

**جمع‌بندی:** در برخورد با بیماران کبدی ترکیبی از ۵ آزمایش زیر استفاده می‌شود: **۱ـ آمینوترانسفرازها، ۲ـ ALK-P، ۳ـ بیلی‌روبین، ۴ـ آلبومین، ۵ـ PT**



## یادم باشد که:

۱ـ در برخورد با بیماری که الگوی تست‌های کبدی او کلستاتیک است (افزایش آلکالن فسفاتاز) ابتدا با چک **گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز یا '۵ نوکلئوتیداز** مشخص کنیم که منشأ افزایش آلکالن فسفاتاز کبدی است یا خیر؟

۲ـ در بیماران با الگوی کلستاتیک اولین اقدام تشخیصی، **سونوگرافی** است. حال بر اساس جواب سونوگرافی به صورت زیر اقدام می‌نمائیم:

**الف) وجود دیلاتاسیون مجاری صفراوی:** CT یا MRCP یا ERCP

**ب) عدم وجود دیلاتاسیون مجاری صفراوی:** تست AMA انجام می‌شود

ج) اگر AMA مثبت باشد، اقدام بعدی **بیوپسی کبد** است. اگر AMA منفی باشد، اقدام بعدی **ERCP/ بیوپسی کبد** می‌باشد.

۳ـ اگر جزء مستقیم بیلی‌روبین **کمتر از ۱۵٪** باشد، حاکی از هیپربیلی‌روبینمی غیر کنژوگه است. در این حالت علت **همولیز و یا سندرم ژیلبرت** است.

۴ـ اگر جزء مستقیم بیلی‌روبین **بیشتر از ۱۵٪** باشد، حاکی از هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه بوده و **سندرم دوبین ـ جانسون یا روتور** مطرح می‌گردد.

۵ـ در بیماری کبد الکلی معمولاً میزان **AST** از ALT بیشتر است و نسبت AST به ALT، **۲ تا ۳ به یک** است.

**یادداشت**

# ۱۳ هیپربیلی‌روبینمی‌ها

هاریسون ۲۰۱۵

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۳

✧ درصد سؤالات فصل ۱۳ در ۱۷ سال اخیر: ۲/۹۶٪

✧ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ سندرم ژیلبرت (۱۰۰٪ امتحانی)، ۲ـ سندرم دوبین جانسون، ۳ـ سندرم روتور

## متابولیسم بیلی‌روبین

بیلی‌روبین محصول نهایی تخریب هم است. ۹۰-۷۰٪ بیلی‌روبین از تخریب هموگلوبین در RBCهای پیر تولید می‌شود. بیلی‌روبین تولید شده در بافت‌های محیطی به علت نامحلول بودن در آب با اتصال به آلبومین به کبد منتقل می‌شود. بیلی‌روبین در کبد به کمک آنزیم **UDP ـ گلوکورونیل ترانسفراز (UGT1A1)** به بیلی‌روبین کنژوگه تبدیل می‌شود که در آب محلول است.

**بیلی‌روبین کنژوگه** بعد از ترشح به صفرا وارد دئودنوم می‌شود. مقداری از آن در مدفوع دفع شده و مقدار بیشتری در ایلئوم و کولون به اوروبیلینوژن (ماده‌ای بی‌رنگ و محلول در آب) تبدیل می‌گردد. **اوروبیلینوژن** از روده جذب شده و از طریق ورید پورت وارد کبد شده و مجدداً به صفرا ترشح می‌شود (سیکل انتروهپاتیک). بیلی‌روبین غیرکنژوگه وارد روده نمی‌شود.

**نکته:** بیلی‌روبین کنژوگه در ادرار ترشح شده و از طریق کلیه دفع می‌شود ولی بیلی‌روبین غیرکنژوگه در ادرار ترشح نمی‌شود.

## اختلالات متابولیسم بیلی‌روبین که موجب هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه می‌شوند

### افزایش تولید بیلی‌روبین

**■ همولیز:** تخریب اریتروسیت‌ها می‌تواند موجب هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شود که غالباً در حضور عملکرد نرمال کبدی، **خفیف** می‌باشد و معمولاً از 4mg/dL فراتر نمی‌رود. مقادیر بالاتر، نشان‌دهنده اختلال فانکشن کبد می‌باشند. همولیز **طولانی‌مدت** ممکن است موجب رسوب نمک‌های بیلی‌روبین در کیسه صفرا و مجاری صفراوی و ایجاد **سنگ کیسه صفرا** شود که قسمت اعظم این سنگ‌ها به جای کلسترول از بیلی‌روبین ساخته شده است.

**یادآوری:** مشخصات هیپربیلی‌روبینمی در همولیز عبارتند از:

۱ـ معمولاً هیپربیلی‌روبینمی از 4mg/dl بیشتر نیست.

۲ـ هیپربیلی‌روبینمی از نوع **غیرکنژوگه** بوده و **بیلی‌روبین Direct کمتر یا مساوی ۱۵٪ بیلی‌روبین توتال** است.

**■ اریتروپویزیس (خونسازی) غیرمؤثر:** اریتروسیت‌ها در طی اریتروپویزیس مقداری از هموگلوبین را از دست داده و موجب تولید مقدار اندکی بیلی‌روبین می‌شوند. حال در اختلالاتی مانند **تالاسمی ماژور، آنمی مگالوبلاستیک ناشی از کمبود فولات یا ویتامین B12، پورفیری اریتروپویتیک مادرزادی، مسمومیت با سرب و انواع آنمی‌های دیس‌اریتروپویتیک مادرزادی و اکتسابی**، تولید بیلی‌روبین در اثر خونسازی غیرمؤثر افزایش می‌یابد. این اختلالات موجب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیفی** می‌شوند.

**نکته:** در **انفارکتوس‌های وسیع بافتی یا هماتوم‌های بزرگ**، تخریب هموگلوبین می‌تواند موجب ایجاد هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه گذرا شود.

**مثال:** **بیمار خانم ۲۵ ساله با شرح حال ضعف، بی‌حالی و تیره شدن رنگ ادرار مراجعه کرده است. در معاینه ایکتریک است و یافته قابل توجه دیگری ندارد و آزمایش‌های بیمار یافته‌های زیر وجود دارد:**

**Bilirubin: 4mg/dL (Direct: 0.6), AST: 60IU/L (Normal < 40)**

**ALT: 30 IU/L (Normal < 40), LDH: 2500 IU/L (Normal <400)**

**WBC: 11000/micL, Hb: 8.5g/dL**

**محتمل‌ترین علت برای هیپربیلی‌روبینمی بیمار کدام است؟**

*(پرانترنی - اسفند ۹۰)*

الف) ژیلبرت
ب) کریگلر نجار تیپ ۲
ج) سندرم روتور
د) همولیز

الف ب ج د

**مثال:** **آقای ۲۳ ساله‌ای با زردی که از مدت‌ها پیش به صورت متناوب داشته است به شما مراجعه کرده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی Bilirubin direct=0.24mg/dl و Bilirubin total=6 mg/dl می‌باشد. در مورد نامبرده کدام یک از تشخیص‌های زیر بیشتر مطرح است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) سندرم روتور
ب) سندرم دوبین ـ جانسون
ج) کریگلر ـ نجار نوع ۲
د) کمبود G6PD

الف ب ج د

### کاهش کلیرانس کبدی بیلی‌روبین[1]

**■ کاهش برداشت (Uptake) کبدی:** هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه در سندرم ژیلبرت، مربوط به **کاهش Uptake کبدی بیلی‌روبین** باشد. **داروهای متعدد** نیز می‌توانند از برداشت کبدی بیلی‌روبین جلوگیری کنند. این داروها

1- Decreased hepatic billirubin clearance

عبارتند از: **فلاواسپیدیک اسید**[1]، **نووبیوسین**[2]، **ریفامپین و داروهای حاجب کله‌سیستوگرافی**. هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه ایجاد شده توسط این داروها، با قطع دارو برطرف می‌شود.

▣ **اختلال در کنژوگاسیون**

● **زردی فیزیولوژیک نوزادان:** از جمله این اختلالات می‌توان به **زردی فیزیولوژیک نوزادان** و همچنین **برخی اختلالات اکتسابی کنژوگاسیون بیلی‌روبین** اشاره نمود. در نوزادان به علت **پایین بودن سطح آنزیم UGT1A1** (UDP گلوکورونیل ترانسفراز) و کامل نبودن فلور نرمال روده که بیلی‌روبین را به اوروبیلینوژن تبدیل می‌نماید، **چرخه انتروهپاتیک (کبدی - روده‌ای) بیلی‌روبین غیرکنژوگه** برقرار می‌گردد و اغلب نوزادان در بین روزهای ۵-۲ تولد دچار **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف** می‌شوند. در این موارد هیپربیلی‌روبینمی از نوع **غیرکنژوگه** است.

● **اختلالات اکتسابی کنژوگاسیون:** اختلالات اکتسابی کنژوگاسیون بیلی‌روبین در بیماری **هپاتیت پیشرفته و سیروز** و همچنین در اثر مصرف برخی داروها نظیر **پرگناندیول، نووبیوسین، کلرآمفنیکل و جنتامایسین** رخ می‌دهد. این داروها موجب **مهار فعالیت UGT1A1** می‌شوند.

**نکته:** **زردی شیر مادر** در اثر اسیدهای چرب موجود در شیر مادر (و نه سرم مادر) که موجب مهار کنژوگاسیون بیلی‌روبین می‌شوند، ایجاد می‌گردد. همچنین ممکن است در این نوزادان **چرخه انتروهپاتیک بیلی‌روبین افزایش یافته باشد**. در مطالعه‌ای جدید مشاهده گردیده است که بین **فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)** موجود در شیر مادر و **افزایش بیلی‌روبین شیرخوار** رابطه‌ای وجود دارد.

## اختلالات ارثی کنژوگاسیون بیلی‌روبین

### سندرم کریگلر-نجار نوع I

▣ **تعریف:** سندرم کریگلر-نجار نوع I (CN-I)، با **هیپربیلی‌روبینمی شدید غیرکنژوگه** در حدود ۴۵-۲۰ mg/dL، که در دوره نوزادی پدیدار می‌شود و تا آخر عمر باقی می‌ماند، مشخص می‌شود. نحوه توارث این بیماری **اتوزومال مغلوب** دارد.

▣ **یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی:** مقدار **آمینوترانسفرازهای کبدی و آلکالن فسفاتاز** در این بیماران **نرمال** است و هیچ شواهدی از همولیز وجود ندارد. بیوپسی کبد نیز نرمال است تنها در برخی از موارد ممکن است توپی‌های صفراوی[3] در کانالیکول‌های صفراوی مشاهده شوند.

۱- گلوکورونیدهای بیلی‌روبین در صفرای بی‌رنگ این بیماران وجود ندارد و UGT1A1 در بافت کبدی این بیماران فاقد فعالیت است.

۲- فعالیت UGT1A1 و غلظت بیلی‌روبین سرم، به درمان با **فنوباربیتال** یا سایر القاءکننده‌های آنزیمی جواب نمی‌دهد.

۳- از آنجایی که اختلال در کنژوگاسیون وجود دارد، بیلی‌روبین غیرکنژوگه در پلاسما جمع شده و از طریق مسیرهای فرعی دفع می‌شود، بنابراین میزان **اوروبیلینوژن در مدفوع کاهش یافته و بیلی‌روبین در ادرار وجود ندارد.**

۴- اکثر بیماران مبتلا به **نوع IA** بیماری هستند که علاوه بر اختلال در کونژوگاسیون بیلی‌روبین، دچار اختلال در کنژوگاسیون **سوبستراهای مختلف** نیز می‌باشند. تعداد کمتری از بیماران نیز مبتلا به نوع **IB** می‌باشند که تنها در کونژوگاسیون بیلی‌روبین اختلال دارند.

۵- از آنجایی که **گلوکورونیداسیون استروژن** با واسطه UGT1A1 انجام می‌گیرد، لذا در مبتلایان به CN-I دچار اختلال می‌باشد.

۶- تا قبل از آنکه **فتوتراپی** جهت درمان زردی نوزادان به کار برده شود، اغلب مبتلایان به دلیل ابتلا به **کرن ایکتروس** در دوره نوزادی یا ابتدای کودکی می‌مردند. در حال حاضر تعداد کمی از بیماران بدون آسیب نورولوژیک شدید به سن بلوغ می‌رسند.

▣ **درمان:** تنها درمان بیماران **پیوند کبد** می‌باشد و در صورت عدم انجام آن، بیماران به دنبال یک بیماری تب‌دار دچار آنسفالوپاتی بیلی‌روبینی شده و در نهایت فوت می‌کنند.

### سندرم کریگلر-نجار نوع II (CN-II)

این بیماری با **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شدید** همراه با **تست‌های کبدی و بیوپسی کبدی نرمال و فقدان همولیز** تظاهر می‌یابد. تفاوت این بیماری با نوع I آن در موارد زیر می‌باشد:

۱- میزان متوسط بیلی‌روبین در CN-II **پایین‌تر** است (کمتر یا مساوی با ۲۰).

۲- CN-II به ندرت سبب کرن ایکتروس می‌شود.

۳- **صفرا پررنگ است** (در حالی که در CN-I بی‌رنگ می‌باشد) و گلوکورونیدهای بیلی‌روبین وجود دارند. میزان **مونوگلوکورونیدها** نیز بالا رفته است.

۴- UGT1A1 غالباً در کبد وجود دارد ولی میزان آن کم شده است (به طور تیپیک ≤۱۰٪ نرمال).

۵- معمولاً هیپربیلی‌روبینمی در موقع **شیرخوارگی** کشف می‌شود ولی در برخی موارد ممکن است بعدها تشخیص داده شود.

● **تشخیص:** در CN-II نیز مانند CN-I، اختلال در کنژوگاسیون ترکیباتی نظیر **سالیسیلامید و منتول** نیز وجود دارد. برای افتراق CN-II از CN-I، به بیمار **فنوباربیتال** داده می‌شود. بیماران مبتلا به CN-II در پاسخ به **فنوباربیتال، کاهش بیشتر از ۲۵٪ در میزان بیلی‌روبین** پیدا می‌کنند. معمولاً غلظت بیلی‌روبین در پاسخ به فنوباربیتال به حد نرمال نمی‌رسد و در حدود ۵-۳ mg/dL باقی می‌ماند.

● **درمان:** درمان با **فنوباربیتال** اندیکاسیون دارد. بهتر است یک دوز موقع خواب تجویز گردد.

**مثال: آقایی ۱۸ ساله با ایکتر به درمانگاه مراجعه کرده است. در آزمایشات ALP=190، AST=24، ALT=28 و Bil T=18، Bil D=1.7 دارد. کدام بیماری زیر محتمل‌تر است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) سندرم ژیلبرت　　ب) سندرم کریگلر نجار II

ج) اسفروسیتوز ارثی　　د) کمبود G6PD

**توضیح:** با توجه به **جدول ۱-۱۳**

الف ب ج د

1- Flavaspidic acid

2- Novobiocin

3- Bile plugs

جدول ۱-۱۳ ویژگی‌های افتراق‌دهنده سندرم‌های ژیلبرت و کریگلرنجار

| ویژگی | سندرم کریگلر نجار تیپ I | سندرم کریگلر نجار تیپ II | سندرم ژیلبرت |
|---|---|---|---|
| ■ میزان بیلی‌روبین توتال mg/dL | ۴۵-۱۸ (معمولاً بیش از ۲۰) | ۲۵-۶ (معمولاً کمتر یا مساوی ۲۰) | کمتر یا مساوی ۴ در حالت عدم ناشتایی یا فقدان همولیز |
| ■ تست‌های روتین کبدی | نرمال | نرمال | نرمال |
| ■ پاسخ به فنوباربیتال | پاسخ نمی‌دهد | کاهش بیلی‌روبین بیش از ۲۵٪ | کاهش بیلی‌روبین تا حد طبیعی |
| ■ کرن ایکتروس | شایع | نادر | هرگز وجود ندارد |
| ■ بافت‌شناسی کبد | طبیعی | طبیعی | معمولاً طبیعی؛ در بعضی موارد افزایش پیگمان لیپوفوشین |
| ■ مشخصات صفرا<br>• رنگ<br>• اجزاء بیلی‌روبین | رنگ پریده یا بی‌رنگ<br>بیش از ۹۰٪ غیرکنژوگه | پیگمانته<br>بخش اعظم منوگلوکورونید (میانگین ۵۷٪) | رنگ نرمال طبیعی<br>عمدتاً دی‌کنژوگه اما منوکنژوگه هم افزایش یافته (میانگین ۲۳٪) |
| ■ فعالیت بیلی‌روبین UDP گلوکورونیل ترانسفراز | مشخصاً وجود ندارد (در بعضی بیماران تا حد ناچیزی وجود دارد) | واضحاً کاهش یافته (صفر تا ۱۰٪ میزان طبیعی) | کاهش یافته (۳۳-۱۰٪ میزان طبیعی) |
| ■ توارث (همگی اتوزومال) | مغلوب | عمدتاً مغلوب | موتاسیون‌های مغلوب Missense ۷ تا از ۸ مورد گزارش شده، غالب بوده است و یکی مغلوب |

## سندرم ژیلبرت (۱۰۰٪ امتحانی)

**■ تعریف:** سندرم ژیلبرت یک هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف همراه با تست‌های بیوشیمیایی کبدی طبیعی و بافت‌شناسی طبیعی کبد (البته در برخی بیماران افزایش متوسط **لیپوفوشین** وجود دارد) می‌باشد.

**■ شیوع:** سندرم ژیلبرت یک بیماری **شایع** می‌باشد (حدود ۸٪ افراد جامعه). میزان ابتلاء **آقایان** نسبت به خانم‌ها در بررسی‌های متعدد از ۱/۵ به ۱ تا بیش از ۷ به ۱ گزارش گردیده است.

**■ اتیولوژی و پاتوژنز:** دو مکانیسم اصلی باعث ایجاد هیپربیلی‌روبینمی در ژیلبرت می‌شوند که عبارتند از:

۱ـ کاهش فعالیت آنزیم UGT1A1 (UDP گلوکورونیل ترانسفراز) در این بیماری که به طور متوسط میزان فعالیت آنزیم به ۱۰ تا ۳۵٪ حد طبیعی می‌رسد.

۲ـ کاهش کلیرانس بیلی‌روبین توسط کبد در حد $\frac{1}{3}$ میزان طبیعی

**نکته:** مصرف **فنوباربیتال**، بیلی‌روبین سرم و کلیرانس کبدی آن را به حد طبیعی می‌رساند و در صورت عدم بهبود فعالیت UGT1A1 با مصرف فنوباربیتال وجود یک نقص اضافی مطرح می‌گردد.

**نکته:** در **کریگلر نجار تیپ II**، فنوباربیتال باعث کاهش بیلی‌روبین تا ۲۵٪ می‌شود ولی آنرا به حد طبیعی نمی‌رساند ولی در **ژیلبرت** با مصرف فنوباربیتال، بیلی‌روبین به حد **طبیعی** می‌رسد.

در بعضی مبتلایان به ژیلبرت نقایصی در Uptake کبدی سایر آنیون‌های آلی که مکانیسم Uptake آنها مشابه بیلی‌روبین است، مشاهده گردیده از جمله **سولفوبروموفتالئین (ایندوسیانین سبز)**. در سندرم ژیلبرت دفع اسیدهای صفراوی طبیعی است چرا که از مکانیسم Uptake بیلی‌روبین استفاده نمی‌کنند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** غلظت سرمی بیلی‌روبین در **ژیلبرت معمولاً کمتر از ۳mg/dL** می‌باشد؛ **اگرچه مقادیر کمتر و بیشتر هم شایع است.**

**نکته‌ای بسیار مهم:** **استرس، خستگی، نوشیدن الکل، کاهش دریافت انرژی و بیماری‌های همراه** باعث افزایش بیلی‌روبین در مبتلایان به ژیلبرت می‌شود؛ در صورتی که مصرف عوامل محرک فعالیت آنزیم و افزایش دریافت انرژی میزان بیلی‌روبین سرم را کاهش می‌دهند.

**نکته:** سندرم ژیلبرت اکثراً در **سنین بلوغ** یا مدت کوتاهی بعد از آن تشخیص داده می‌شود.

**● نحوه افتراق مبتلایان به ژیلبرت از افراد سالم:** میزان تغییرات غلظت بیلی‌روبین پلاسما با انجام تست‌های تحریکی مانند **۴۸ ساعت گرسنگی** و یا **تجویز اسید نیکوتینیک وریدی** در تشخیص ژیلبرت کمک‌کننده است.

**● دفع سایر مواد آلی و متابولیسم داروها در ژیلبرت:** دفع بسیاری از ترکیبات آلی که از طریق گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند و نیز متابولیسم اکسیداتیو داروها در مبتلایان به ژیلبرت **طبیعی** است. تنها موارد استثنایی در مورد متابولیسم دارویی در ژیلبرت در رابطه با متابولیسم یک عامل ضد تومور به نام **ایرینوتکان (CPT-11)** می‌باشد که متابولیت فعال آن اختصاصاً توسط آنزیم **UDP ـ گلوکورونوزیل ترانسفراز** گلوکورونیده می‌شود و مصرف CPT-11 در مبتلایان به ژیلبرت همراه با مواردی از **مسمومیت، اسهال مقاوم و سرکوب مغز استخوان** بوده است. سایر داروها که در بعضی موارد مبتلایان به سندرم ژیلبرت دفع غیرطبیعی داشته‌اند عبارتند از: **استامینوفن، ریفامایسین، تولبوتامید، منتول، استرادیول بنزوات**. اگرچه بروز عوارض بالینی خاصی از مصرف این داروها گزارش نشده ولی مصرف این داروها و عواملی که عمدتاً از طریق گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند، در مبتلایان به ژیلبرت باید با **احتیاط** انجام شود.

**نکته:** مصرف داروهای مهارکننده پروتئاز که در درمان عفونت HIV به کار می‌روند مانند **ایندیناویر و آتازاناویر**، می‌تواند در مبتلایان به سندرم ژیلبرت با مهار UGT1A1، هیپربیلی‌روبینمی ایجاد نماید.



**شکل ۱-۱۳.** زردی اسکلرا در سندرم ژیلبرت

**مثال:** پسر ۱۶ ساله‌ای به دلیل زردی اسکلرا به شما مراجعه کرده است. آنزیم‌های کبدی (AST,ALT,ALP) طبیعی است. بیلی‌روبین توتال ۴ و بیلی‌روبین مستقیم ۰/۲ میلی‌گرم در دسی لیتر می‌باشد. کدام گزینه صحیح است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) اقدام تشخیصی بیشتری لازم نیست.
ب) سونوگرافی کبد و مجاری صفراوی
ج) اندازه گیری سرولوپلاسمین سرم
د) بررسی از نظر هپاتیت ویروسی

**مثال:** نوجوان ۱۵ ساله‌ای به علت تکرار ظاهر شدن زردی در سفیدی چشم مراجعه نموده است. هیچگونه شکایت یا کسالت خاصی ندارد. معاینه طبیعی است. ارگانومگالی در شکم ندارد. آزمایشات:

**WBC: 4000, Hb:14, PLT: 200.000, ESR:6,AST:20, ALT:30, ALK.Ph:450(NL:300),**
**Bili Total: 5, Bili Direct: 1, LDH:200 (NL)**

کدام جمله صحیح می‌باشد؟
*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) بیشترین تشخیص سنگ مجاری صفراوی است و سونوگرافی شکم لازم است.
ب) بیشترین تشخیص سندرم ژیلبرت است و بررسی بیشتری لازم ندارد.
ج) بیشترین تشخیص بیماری مزمن کبدی در مراحل اولیه است و آزمایش بیشتر کبدی لازم است.
د) بیشترین تشخیص همولیز است و ویزیت متخصص خون لازم است.

**مثال:** در آقای ۱۸ ساله‌ای با قد ۱۸۰ سانتی‌متر و وزن ۹۰ کیلوگرم جهت بررسی علت اسکلارای متمایل به رنگ زرد اقدام به انجام آزمایش شده است. هیچ شکایت خاصی دیگری ندارد. گزارش بیلی‌روبین توتال ۳ و بیلی‌روبین مستقیم ۰/۵ و آنزیم‌های کبدی (AST، ALT و آلکالن فسفاتاز) و CBC نرمال است. سونوگرافی سایز و اکوی کبد و طحال نرمال است. محتمل‌ترین تشخیص مطرح کدام است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) سندرم ژیلبرت
ب) کبد چرب
ج) بیماری مزمن کبد
د) بیماری حاد کبد

## اختلالات متابولیسم بیلی‌روبین که می‌توانند موجب هیپربیلی‌روبینمی مختلط (Mixed) یا غالباً کنژوگه شوند

### سندرم دوبین ـ جانسون

**تعریف:** یک بیماری **خوش‌خیم** و تقریباً نادر است که با **هیپربیلی‌روبینمی Low-grade** که عمدتاً از نوع **کنژوگه** است، تظاهر می‌یابد. میزان بیلی‌روبین توتال در سندرم دوبین ـ جانسون بین **2-5mg/dL** می‌باشد؛ ولی گاهاً می‌تواند در محدوده طبیعی یا حتی تا **20-25mg/dL** بالا باشد. میزان بیلی‌روبین در هر بیمار ممکن است نوسانات شدیدی داشته باشد.

**پاتوژنز:** **نقص انتخابی در ترشح بیلی‌روبین کنژوگه**[1] و بعضی انواع ترکیبات آلی (غیر از اسیدهای صفراوی) کاراکتریستیک سندرم دوبین جانسون است. علت این اشکال ترشحی، **نقص در مولکول MPR2** می‌باشد.

**نکته:** موتاسیون در ژن **MPR2** علت ایجاد سندرم دوبین ـ جانسون می‌باشد. نحوه توارث دوبین ـ جانسون، **اتوزومال مغلوب** است.

**عوامل افزاینده بیلی‌روبین:** در مبتلایان به دوبین جانسون مصرف قرص‌های ضد بارداری، حاملگی و ابتلا به بیماری‌های دیگر می‌تواند باعث افزایش بیلی‌روبین سرم گردد (۱۰۰٪ امتحانی).

**علایم بالینی:** مبتلایان به دوبین جانسون اغلب **بی‌علامتند** و یا گاهی از علایم مبهم Constitutional شکایت دارند. این بیماری در خانم‌ها تا زمان **حاملگی یا مصرف قرص‌های ضد بارداری** ممکن است به صورت **Subclinical** باشد.

معاینات فیزیکی غیر از زردی معمولاً **طبیعی** است و در بعضی بیماران **هپاتواسپلنومگالی** دیده می‌شود. به علت اینکه **هیپربیلی‌روبینمی از نوع کنژوگه می‌باشد، ادرار تیره است و بیلی‌روبین در ادرار وجود دارد.**

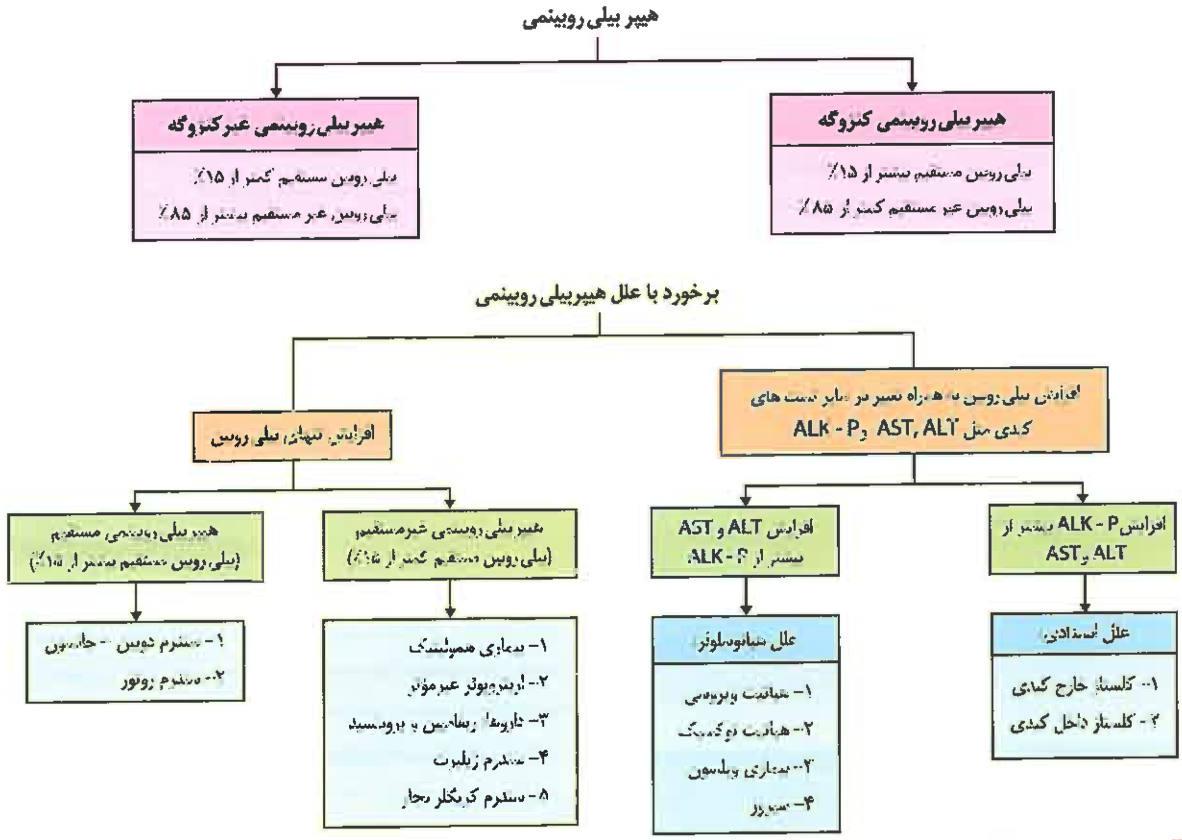
**نکته:** این بیماران دچار **خارش نمی‌شوند** زیرا دفع اسیدهای صفراوی آنها طبیعی است.

**یافته‌های آزمایشگاهی:** به جز **بالا بودن بیلی‌روبین** سرم سایر آزمایشات کبدی از جمله آلکالن فسفاتاز و ترانس‌آمینازها **طبیعی** می‌باشند.

**بافت‌شناسی کبد:** یافته برجسته هیستولوژیک سندرم دوبین ـ جانسون **تجمع پیگمان‌های گرانولر خشن و تیره در لیزوزوم‌های هپاتوسیت‌های Centrilobular**[2] است. لذا کبد در نمای Gross، **سیاهرنگ** می‌شود. احتمالاً این پیگمان‌ها از **متابولیت‌های اپی‌نفرین** بوجود می‌آیند. این پیگمان‌ها ممکن است در هنگام حملات هپاتیت ویروسی ناپدید شوند و بعد از بهبودی به تدریج تجمع یابند.

1- Selective defect in biliary excretion of bilirubin conjugates

2- Accumulation in the lysosomes of centrilobular hepatocytes of dark, coarsely granular pigment




**شکل ۲-۱۳: نحوه برخورد با هیپربیلی‌روبینمی**

▣ **ترشـح کبدی سـایر ترکیبات:** ترشـح تعدادی از ترکیبــات آنیونی در سندرم دوبین جانسون دچار اشکال می‌شود؛ از جمله انواع مختلف مواد حاجب کله‌سیستوگرافی و سولفوبروموفتالئین (برم سولفالئین [BSP]).

● **تسـت عملکرد کبدی با تجویز BSP:** در این تست BSP به صورت IV تزریق می‌شـود و سرعت ناپدیدشدن آن از پلاسـما مورد سنجش قرار می‌گیرد. در مبتلایان به دوبین جانسـون غلظت پلاسمایی BSP، ۹۰ دقیقه بعد از تزریق به دلیل برگشت BSP کنژوگه از سلول‌های کبدی به جریان خون بالا می‌رود.

● **دفع اسـیدهای صفراوی:** دفع اسـیدهای صفراوی شـامل برداشت کبدی و ترشـح به صفرا در سندرم دوبین ـ جانسون **طبیعی** می‌باشد و در نتیجه غلظت اسیدهای صفراوی سرم **نرمال** است.

● **دفع ادراری کوپروپورفیرین:** اختلال در دفـع ادراری کوپروپورفیرین یک یافته دیاگنوسـتیک برای سـندرم دوبین ـ جانسـون می‌باشـد. میزان کوپروپورفیرین توتال ادرار در این بیماران طبیعی اسـت ولی بیشتر از ۸۰٪ از آن **ایزومر I کوپروپورفیرین** می‌باشد.

**مثال:** انجـام **نمونه‌بـرداری کبـد** در تشـخیص کدام یک از سـندرم‌های هیپربیلی‌روبینمی ارثی تشخیصی است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۸۴)*

الف) کریگلر نجار نوع II　　ب) ژیلبرت

ج) روتور　　د) دوبین جانسون

الف　ب　ج

**مثال:** خانم ۲۸ سـاله با شـکایت زردی چشـم‌ها از مدت‌ها قبل ویزیت می‌شود. در آزمایشات همراه خود آنزیم‌های کبدی، PT و آلبومین همواره نرمال بوده اسـت. نامبرده از تشدید زردی به دنبال مصرف **قرص‌های ضدبارداری** خبر می‌دهد. در آزمایشات فعلی

**PT=13, Bili T=4mg/dl, Bili D=3.5mg/dl,**

**Alb=5mg/dl, AST=20U/L, ALT=22U/L, Hb=13.5gr/dl**

دارد؛ کدام گزینه به تشخیص نزدیک‌تر است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) ژیلبرت　　ب) کلستاز ناشی از قرص ضدبارداری

ج) دوبین ـ جانسون　　د) کریگلر نجار

الف　ب　د

**مثال:** آقای ۲۰ ساله به علت زردی اسـکلرا مراجعه می‌کند. در آزمایشاتی که در دست دارد:

**Bilirubin total=5, Bilirubin direct=3.5**

**AST=25, ALT=30, PT=12**

**Alkaline phosphatase=220, INR=1**

**Serum albumin=4**

محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۱۰ ـ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) کریگلر نجار　　ب) دوبین ـ جانسون

ج) هپاتیت A　　د) ژیلبرت

الف　ج　د

## سندرم روتور (Rotor)

▣ **تعریف:** یک سندرم خوش‌خیم **اتوزوم مغلوب** است که از لحاظ بالینی شبیه به **سندرم دوبین جانسون** می‌باشد. در سندرم روتور **بیلی‌روبین کنژوگه و توتال** افزایش می‌یابند؛ در حالی که **سایر تست‌های آزمایشگاهی کبد نرمال** است. در این سندرم هم به دلیل افزایش بیلی‌روبین کنژوگه، **ادرار حاوی بیلی‌روبین** می‌باشد.

**نکته:** تنها یافته غیرطبیعی در تست‌های آزمایشگاهی، **بالا رفتن بیلی‌روبین توتال سرم به علت افزایش بیلی‌روبین کنژوگه** است.

**نکته:** در سندرم روتور **بیلی‌روبینوری** وجود دارد.

▣ **فیزیوپاتولوژی:** اساس مولکولی سندرم روتور **ناشناخته** است اما تست‌های عملکردی کبد با BSP مشخص نموده‌اند که در **ذخیره‌سازی BSP داخل سلول‌های کبدی**[1] اختلال وجود دارد. اساس مولکولی سندرم روتور نقص همزمان در **OATP1B1** و **OATP1B3** است.

▣ **افتراق سندرم روتور از سندرم دوبین جانسون**

۱ ـ در سندرم روتور غالباً کیسه صفرا در کله‌سیستوگرافی خوراکی قابل مشاهده است در صورتی که در دوبین جانسون کیسه صفرا مشاهده نمی‌شود.

**۲ ـ مقدار کوپروپورفیرین توتال ادرار در سندرم روتور به شدت بالا می‌رود در حالی که در دوبین جانسون مقدار دفع توتال کوپروپورفیرین طبیعی است.**

۳ ـ مقدار کوپروپورفیرین I ادرار نیز نسبت به مقدار توتال کوپروپورفیرین ادرار در روتور **کمتر از ۷۰٪** است در صورتی که در دوبین جانسون مساوی یا **بیشتر از ۸۰٪** است.

۴ ـ یکی از روش‌های افتراق ۲ سندرم روتور و دوبین جانسون بررسی الگوی دفع BSP است. در سندرم روتور کلیرانس BSP از پلاسما با تأخیر انجام می‌شود اما برگشت BSP کنژوگه به جریان خون مانند آنچه در دوبین جانسون ایجاد می‌شود رخ نمی‌دهد.

۵ ـ در سندرم روتور افزایش پیگمان‌های کبدی وجود ندارد و کبد طبیعی به نظر می‌رسد در حالی که در دوبین جانسون افزایش پیگمان کبد و کبد سیاهرنگ وجود دارد.



### یادم باشد که:

۱ ـ مشخصات هیپربیلی‌روبینمی در **همولیز** عبارتند از:

**الف)** هیپربیلی‌روبینمی بیشتر از 4 mg/dl نیست

**ب)** بیلی‌روبین مستقیم (Direct) کمتر یا مساوی ۱۵٪ بیلی‌روبین توتال است.

۲ ـ میزان بیلی‌روبین توتال در کریگلر نجار نوع I معمولاً **بیشتر از ۲۰** و در کریگلر نجار نوع II **کمتر یا مساوی ۲۰** است.

۳ ـ **سندرم ژیلبرت** یک بیماری شایع است (حدود ۸٪ افراد جامعه). در **آقایان** شایع‌تر می‌باشد. این سندرم با یک **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف** همراه با **تست‌های کبدی طبیعی** مشخص می‌شود. مبتلایان به این سندرم اکثراً **آقایان جوانی** هستند که در هنگام **گرسنگی** یا **روزه‌داری** با **زردی اسکلرا** مراجعه می‌کنند. به جز **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف**، سایر تست‌های کبدی در این بیماران طبیعی است. میزان بیلی‌روبین توتال در این بیماران **کمتر یا مساوی 4 mg/dl** است. در برخورد با این بیماران در صورت تأیید تشخیص ژیلبرت، **هیچ اقدام دیگری لازم نیست**. لازم به ذکر است سندرم ژیلبرت همواره مورد توجه طراحان سؤال بوده است.

۴ ـ **سندرم دوبین ـ جانسون** یک بیماری خوش‌خیم و نادر است که با **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه** Low-grade مشخص می‌شود (**بیلی‌روبین Direct** افزایش یافته است). در مبتلایان به سندرم دوبین ـ جانسون، **مصرف OCP و حاملگی** باعث تشدید بیماری می‌شود؛ به طوری که در شرح حال این بیماران سابقه‌ای از مصرف **OCP** و یا **حاملگی** ذکر می‌شود.

۵ ـ **سندرم روتور** موجب بالا رفتن **بیلی‌روبین توتال** سرم به علت **افزایش بیلی‌روبین کنژوگه** می‌شود. در سندرم روتور سایر تست‌های کبدی **نرمال** است.

۶ ـ سندرم ژیلبرت و کریگلر نجار موجب **هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه** می‌شوند، در حالی که سندرم دوبین ـ جانسون و روتور موجب **هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه** می‌گردند.



1- Defect in intrahepatocellular storage

# ۱۴ هپاتیت حاد ویروسی

هاریسون ۲۰۱۵

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۴

✧ درصد سؤالات فصل ۱۴ در ۱۷ سال اخیر: ۲/۶ ٪۱۷

✧ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱ـ پیشگیری از انواع هپاتیت به کمک واکسیناسیون و ایمونوگلوبولین (به ویژه هپاتیت B)، ۲ـ تشخیص انواع هپاتیت براساس مارکرها، ۳ـ درمان هپاتیت، ۴ـ جداول ۱-۱۴ و ۲-۱۴ بسیار مهم هستند، ۵ـ تظاهرات خارج کبدی هپاتیت

## ویروس‌شناسی و اتیولوژی

### هپاتیت A

ویروس هپاتیت A یک RNA ویروس **بدون پوشش با اندازه ۲۷nm و مقاوم به حرارت، اسید و اتر** می‌باشد که متعلق به جنس **هپاتوویروس‌ها** و از خانواده **پیکورناویروس** است. به نکات زیر توجه نمایید:

۱ـ روش‌های غیرفعال‌کردن ویروس هپاتیت A عبارتند از: **۱ـ جوشاندن به مدت ۱ دقیقه، ۲ـ استفاده از فرمالدئید و کلر، ۳ـ اشعه ماوراءبنفش.**

۲ـ دوره کمون هپاتیت A تقریباً **۴ هفته** می‌باشد.

۳ـ همانندسازی و تکثیر این ویروس فقط در **کبد** صورت می‌گیرد

۴ـ با وقوع **زردی** اگرچه ویروس کماکان در کبد وجود دارد ولی عفونت‌زایی و ریزش ویروس در مدفوع به شدت کاهش می‌یابد.

۵ـ HAV تنها عامل هپاتیت ویروسی در انسان است که **قابلیت کشت در محیط آزمایشگاه** را دارد.

۶ـ **آنتی‌بادی ضد HAV (anti-HAV)** در طی مرحله حاد زمانی که آمینوترانسفرازها افزایش یافته و دفع مدفوعی ویروس ادامه دارد، قابل شناسایی می‌باشد.

۷ـ در طی مرحله حاد، **آنتی‌بادی از نوع IgM** است که ندرتاً ۱۲-۶ ماه مثبت باقی می‌ماند ولی در طی مرحله نقاهت آنتی‌بادی غالب از نوع **IgG** می‌باشد.

۸ـ تشخیص هپاتیت A در مرحله حاد توسط **آنتی‌بادی IgM** صورت می‌گیرد و سپس **IgG** به مدت **نامحدودی** بالا می‌ماند.

۹ـ افرادی که anti-HAV در سرم دارند در برابر عفونت مجدد مصون می‌باشند و **anti-HAV از نوع IgG** موجب حفاظت شخص در برابر عفونت HAV می‌شود.

### هپاتیت B

ویروس هپاتیت B یک **DNA ویروس با ژنوم بسیار فشرده** می‌باشد. به نکات زیر توجه کنید:

۱- **HBsAg**، پروتئین پوشش خارجی ویروس می‌باشد. **آنتی‌ژن a** در تمامی موارد HBsAg وجود دارد.

۲ـ **HBeAg** نمایانگر همانندسازی و عفونت‌زایی نسبی ویروس HBV می‌باشد.

۳ـ سرمی که از نظر **HBsAg** و **HBeAg** مثبت باشد، نسبت به سرمی که از نظر **HBeAg** منفی است یا **antiHBe** مثبت دارد، **عفونت‌زایی و ویریون هپاتیت بیشتری دارد.**

۴ـ **مادر ناقل HBsAg مثبت با HBeAg مثبت** تقریباً در بیشتر از ٪۹۰ موارد عفونت را به فرزند خود منتقل می‌کند. ولیکن مادر **HBsAg مثبت با antiHBe مثبت** به ندرت (٪۱۰-۱۵) فرزندش را مبتلا می‌کند **(٪۱۰۰ امتحانی).**

۵ـ حضور پایدار **HBeAg** سرمی به مدت **بیش از ۳ ماه** از شروع هپاتیت حاد، نشان‌دهنده **عفونت مزمن** است.

۶ـ حضور HBeAg در طی هپاتیت مزمن مشخصه **همانندسازی ویروس، عفونت‌زایی و آسیب التهابی کبد** می‌باشد.

۷ـ ژن دیگری که در هپاتیت B وجود دارد، **ژن X** نام دارد که موجب ایجاد **آنتی‌ژن X** می‌شود **(HBxAg)**. این آنتی‌ژن به همراه آنتی‌بادی آن در مبتلایان به **هپاتیت مزمن شدید و کارسینوم سلول کبدی** گزارش گردیده است. **بیان ژن X** می‌تواند موجب **مرگ برنامه‌ریزی سلول (آپوپتوز)** شود.

۸ـ در مراحل ابتدایی هپاتیت B ممکن است **HBeAg** به صورت گذرا ظاهر می‌گردد و ناپدید شدن آن می‌تواند دلیل **شروع بهبود و برطرف شدن عفونت** باشد.

▣ **مارکرهای سرولوژیک و ویروس‌شناسی:** اولین مارکر سرولوژیک پس از عفونت با HBV، **HBsAg** می‌باشد. این مارکر در طی **۱ تا ۱۲ هفته (اکثراً بین هفته ۸ تا ۱۲)** قابل شناسایی است. HBsAg، ۶-۲ هفته قبل از افزایش آمینوترانسفرازها و بروز علایم بالینی و در طی مرحله زردی یا دوره فعال بیماری و پس از آن، در سرم قابل شناسایی باقی می‌ماند. معمولاً HBsAg پس از ۲-۱ ماه از شروع زردی غیرقابل شناسایی شده و ندرتاً بیش از ۶ ماه بالا می‌ماند.

۱ـ **anti-HBc** در عرض ۲-۱ هفته اول پس از ظهور HBsAg و هفته‌ها و ماهها قبل از ظهور anti-HBs در سرم قابل شناسایی است.

۲ـ **دوره پنجره (Window Period)** مدت زمان بین ناپدیدشدن HBsAg و ظهور anti-HBs می‌باشد. در این دوره **anti-HBc** نمایانگر عفونت فعلی یا اخیر HBV است. در **Window Period**، معمولاً **anti-HBc** تنها مارکر قابل شناسایی است **(٪۱۰۰ امتحانی).**

۳ـ خون حاوی **antiHBc** بدون حضور HBsAg و anti-HBs در بروز هپاتیت B ناشی از انتقال خون مؤثر است.

۴ـ وجود anti-HBc به تنهایی دلیل قطعی بر همانندسازی فعال ویروس نمی‌باشد و اکثراً نشان‌دهنده **عفونت هپاتیت B در گذشته دور** است.

۵ـ به دلیل قرارگیری **HBcAg** درون پوششی از HBsAg، **نمی‌توان آن را**

در سرم کشف نمود.

۶ـ anti-HBc از نوع IgM در طی ۶ ماه اول عفونت حاد غالب است. این آنتی‌بادی در موارد عفونت حاد یا اخیر، شامل بیماران در Window period، وجود دارد.

۷ـ anti-HBc از نوع IgG بعد از ۶ ماه از عفونت حاد غالب می‌شود. این آنتی‌بادی در موارد بهبودی در گذشته دور و نیز در عفونت مزمن HBV یافت می‌شود.

۸ـ به ندرت در ۵-۱٪ بیماران مبتلا به **عفونت حاد**، سطح HBsAg کمتر از میزان قابل اندازه‌گیری است. در این موارد **anti-HBc از نوع IgM** نشان‌دهنده هپاتیت حاد نوع B می‌باشد. در سرم بیماران مبتلا به **هپاتیت مزمن B** که سطح HBsAg آنها پایین‌تر از سطح حساسیت آزمون‌های ایمونولوژیک است (ناقل با سطح پایین)، **anti-HBc از نوع IgG** می‌باشد.

۹ـ معمولاً در سرم بیماران بهبود یافته از هپاتیت B، **anti-HBs** و **anti-HBc تا مدت نامحدودی (پایان عمر)**، باقی می‌ماند.

۱۰ـ **anti-HBs** یک آنتی‌بادی **محافظت‌کننده** در برابر عفونت مجدد با HBV است.

۱۱ـ مارکر سرولوژیک دیگر عفونت HBV، **HBeAg** می‌باشد که همزمان با HBsAg یا مدت کوتاهی پس از آن ظاهر می‌شود. ظهور HBeAg نمایانگر **همانندسازی بالای ویروس، ویریون‌های دست نخورده و DNA ویروس HBV** می‌باشد.

۱۲ـ **پروتئین‌های Pre-S1 و Pre-S2** در طی دوره پیک **همانندسازی** ظهور می‌کنند.

۱۳ـ در عفونت‌های Self-limited، مدت زمان کوتاهی پس از افزایش آمینوترانسفرازها و قبل از ناپدیدشدن HBsAg، **HBeAg غیرقابل شناسایی و anti-HBe قابل شناسایی می‌شود** که این همزمان با دوره‌ای از عفونت‌زایی پایین می‌باشد.

۱۴ـ در عفونت مزمن HBV، HBsAg تا **۶ ماه** قابل شناسایی است. **anti-HBc** غالباً از نوع **IgG** می‌باشد و **anti-HBs** در حد غیرقابل شناسایی یا در سطح پایین است.

۱۵ـ در ابتدای عفونت مزمن HBV، DNA ویروس هم در سرم و هم در هسته سلول‌های کبدی وجود دارد که مصادف با مرحله **همانندسازی ویروس** می‌باشد.

۱۶ـ **HBeAg** یک **شاخص کیفی** و **DNA ویروس HBV** یک **شاخص کمی** برای همانندسازی (Replication) می‌باشند.

۱۷ـ اکثر بیماران در مرحله غیرهمانندسازی نسبی که DNA ویروس در هسته سلول‌های کبدی مشهود است به عنوان ناقلین بدون علامت شناخته می‌شوند.

۱۸ـ تبدیل عفونت HBV از حالت غیر همانندسازی به همانندسازی با ظهور مجدد HBeAg و DNA ویروس و نیز تشدید صدمات کبدی همراه است.

**مثال:** در **زن حامله** در کدام حالت زیر احتمال انتقال هپاتیت B به نوزاد بیشتر است؟ *(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ خرداد ۸۷)*

الف) HbeAb مثبت
ب) HbeAg مثبت
ج) HBc IgG Ab مثبت
د) HBsAb مثبت

الف | ب | ج | د

**مثال:** خانم پرستار ۲۶ ساله حین خونگیری از فرد آلوده به **هپاتیت B** دچار Needle stick شده است. در صورتی که دچار عفونت هپاتیت B شود کدام یافته زیر زودتر دیده می‌شود؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۴)*

الف) افزایش ALT
ب) مثبت شدن HBcAb
ج) مثبت شدن HBsAg
د) افزایش Bilirubin

الف | ب | ج | د

## هپاتیت D

عامل هپاتیت دلتا یا HDV یک RNA ویروس ناقص **(تنها عضو گروه دلتا ویروس)** است که جهت همانندسازی و بروز، احتیاج به کمک HBV و سایر هپادناویروس‌ها دارد.

اگر چه تشکیل ویریون کامل هپاتیت D و ایجاد آسیب کبدی احتیاج به کمک HBV دارد ولیکن همانندسازی داخل سلولی HDV RNA بدون کمک HBV نیز امکان‌پذیر می‌باشد. عفونت HDV می‌تواند به طور **همزمان با HBV (عفونت همزمان[1])** صورت گیرد یا می‌تواند در فردی که قبلا مبتلا به عفونت HBV بوده است بروز کند **(عفونت اضافه شده[2])**.

**نکته:** **زمانی که عفونت HDV از یک فرد HBsAg مثبت از یک زیر گروه به فردی با HBsAg مثبت از زیر گروه دیگر منتقل شود، عامل HDV، زیر گروه فرد گیرنده را دریافت می‌نماید.**

**نکته:** **طول مدت عفونت HDV توسط طول مدت عفونت HBV مشخص می‌شود. HDVAg به طور عمده در هسته سلول‌های کبدی و گاهی در سرم یافت می‌شود.** در طی مرحله حاد عفونت HDV، **anti-HDV از نوع IgM** غالب است و ممکن است ۴۰-۳۰ روز بعد از بروز علایم در سرم قابل شناسایی باشد.

**در عفونت‌های Self-limited**، anti-HDV با سطح پایین و به طور گذرا در سرم وجود دارد و به ندرت پس از پاکسازی سرم از HBsAg و HDV، قابل شناسایی می‌باشد. **در عفونت مزمن HDV**، سطح anti-HDV در سرم بالا بوده و از **هر دو نوع IgM و IgG** می‌باشد.

**نکته:** در طی مرحله همانندسازی HDV می‌توان HDVAg را در کبد و HDV-RNA را در سرم و کبد شناسایی نمود.

## هپاتیت C

ویروس هپاتیت C که در گذشته **هپاتیت nonA-nonB** نامیده می‌شد یک **RNA ویروس تک‌رشته‌ای مثبت[3] مشابه ژنوم فلاوی ویروس‌ها یا پستی ویروس‌ها** می‌باشد. از آنجایی که همانندسازی HCV با واسطه DNA نمی‌باشد **لذا با ژنوم میزبان ادغام نمی‌شود و تیتر آن در سرم پایین است.**

**نکته:** **عفونت HCV موجب ایجاد ایمنی دائمی در برابر آلودگی مجدد با زیر گروه متفاوت ویروس یا همان زیر گروه نمی‌شود.**

**نکته:** **حساس‌ترین مارکر در هپاتیت C وجود RNA ویروس می‌باشد (HCV-RNA).** HCV-RNA را می‌توان **طی چند روز اول بعد از تماس با هپاتیت C و خیلی زودتر از ایجاد anti-HCV و افزایش ALT** شناسایی نمود. HCV-RNA **در تمام مدت عفونت HCV** باقی می‌ماند.

1- Confection
2- Superinfection
3- Positive-sense

**یادآوری یک نکته ۱۰۰٪ امتحانی:** نکته‌ای که همواره بر آن تأکید می‌شود این مطلب مهم است که **حساس‌ترین روش برای تشخیص هپاتیت C، شناسایی HCV-RNA به کمک PCR یا شیوه TMA می‌باشد.**

**نکته:** همانندسازی HCV در **لنفوسیت‌های خون** بیماران صورت می‌گیرد.

## هپاتیت E

هپاتیت E در گذشته دور تحت عنوان هپاتیت **nonA-nonB اپیدمیک** یا **منتقل شونده از راه روده (دهان)** نامیده می‌شد. به نکات زیر **توجه** کنید:

۱ـ **هپاتیت E** شایع‌ترین علت **هپاتیت حاد** می‌باشد به طوری که $\frac{1}{3}$ جمعیت جهان به هپاتیت E دچار گردیده‌اند.

۲ـ **مخازن حیوانی به ویژه خوک‌ها** موجب بقای دایمی ویروس هپاتیت E می‌شوند.

۳ـ ویروس هپاتیت E، ۳ ژن به نام ORF دارد که ORF1 بزرگترین و ORF3 کوچکترین آنهاست.

۴ـ ویروس در **مدفوع، صفرا و کبد** مشاهده شده و در **اواخر مرحله نهفتگی**[1] از طریق **مدفوع** دفع می‌شود.

۵ـ در طی ۳ **ماه اول** بعد از عفونت **IgM anti-HEV** و **بعد از ۳ ماه IgG anti-HEV** در خون ظاهر می‌شوند.

## پاتوژنز

هیچ کدام از ویروس‌های هپاتیت اثر تخریبی مستقیمی روی سلول‌های کبد ندارند و **پاسخ‌های ایمونولوژیک میزبان** موجب آسیب به کبد می‌شود.

■ **هپاتیت B:** ایمنی سلولی (سلول‌های T سیتولیتیک) باعث آسیب به کبد در هپاتیت B می‌شوند. دو نوع آلودگی HBV وجود دارند:

۱ـ **عفونت HBV کسب شده در هنگام زایمان:** عفونت نوزادی تظاهرات بالینی هپاتیت حاد را ندارد ولی همواره موجب **عفونت مزمن و مادام‌العمر** می‌شود. این عفونت ممکن است چند دهه بعد سبب **سیروز و کانسر هپاتوسلولر** شود. این عفونت در **خاور دور (Far East)** شایع است.

۲ـ **عفونت کسب شده در دوران بزرگسالی:** موجب بیماری **هپاتیت** می‌شود ولی **بسیار بعید است که بهبود نیابد. مزمن شدن و ریسک کانسر هپاتوسلولر بسیار کم است.** این نوع عفونت در **کشورهای غربی شایع است.**

**توجه:** کسانی که در دوران نوزادی به هپاتیت B مبتلا می‌گردند، در دهه اول زندگی تولرانس ایمونولوژیک بالاتری دارند و در دهه‌های بعدی تولرانس ایمونولوژیک کمتری دارند **(ولی به ندرت تولرانس از بین می‌رود).**

■ **هپاتیت C:** **ایمنی سلولی و سیتوکین‌های التهابی ناشی از سلول‌های T** موجب آسیب کبدی می‌شوند. HCV در از کار انداختن مکانیسم‌های ایمنی بسیار مؤثر است و قادر به **گریختن از مکانیسم‌های دفاعی** می‌باشد. **سلول** $CD4^+$ و $CD8^+$ در پاتوژنز عفونت مزمن هپاتیت C نقش دارند. بین هپاتیت C و **هپاتیت اتوایمیون (آنتی‌بادی anti-LKM)** رابطه‌ای وجود دارد.

**مثال:** در عفونت HBV کسب شده در **زمان تولد** نسبت به عفونت HBV کسب شده در دوره **بزرگسالی** همه موارد زیر بیشتر اتفاق می‌افتد، بجز:

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) هپاتیت حاد
ب) هپاتیت مزمن
ج) کارسینوم سلول کبدی
د) سیروز

الف ب ج د

## تظاهرات خارج کبدی

۱ـ **آسیب بافتی با واسطه کمپلکس ایمنی:** گاهی به دلیل رسوب کمپلکس‌های ایمنی در دیواره عروق بافتی، که موجب فعال شدن سیستم کمپلمان می‌شوند، **سندرمی شبیه به بیماری سرم در هپاتیت حاد B** رخ می‌دهد. تظاهرات بالینی این سندرم عبارتند از: **بثورات کهیری، آنژیوادم، تب و آرتریت.**

۲ـ گاهی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B، **گلومرولونفریت همراه با سندرم نفروتیک** بروز می‌کند و **رسوب HBsAg و ایمونوگلوبولین و C3 در لایه بازال گلومرول‌ها** وجود دارد. **گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی** نیز یکی از تظاهرات خارج کبدی، در هپاتیت مزمن C می‌باشد.

۳ـ **پلی‌آرتریت ندوزا (PAN)** که یک **واسکولیت ژنرالیزه** است در کمتر از ۱٪ بیماران مبتلا به **عفونت HBV مزمن** دیده می‌شود و ۳۰-۲۰٪ بیماران با پلی‌آرتریت ندوزا، دارای HBsAg در سرم خود می‌باشند.

۴ـ یک تظاهر خارج کبدی دیگر هپاتیت ویروسی **کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC)** می‌باشد. در ابتدا تصور می‌شد که این بیماری ناشی از هپاتیت B باشد و اخیراً نشان داده شده است که تعداد زیادی از آنها **عفونت مزمن HCV** دارند. این بیماری با **آرتریت، واسکولیت‌های پوستی (پورپورای قابل لمس)، گاهاً گلومرولونفریت** و **حضور کمپلکس‌های ایمنی سرمی رسوب‌دهنده در سرما** مشخص می‌شود. **کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC) بیشتر با هپاتیت C** در ارتباط است **(شکل ۲-۱۴).**

**مثال:** در بیماری که با **درد و تورم مفصلی، راش جلدی، آنژیوادم و پروتئینوری (Serum Sickness Like Syndrome)** مراجعه کرده است و در آزمایشات ترانس‌آمینازهای بالا دارد احتمال وجود کدام یک از هپاتیت‌های ویروسی زیر بیشتر است؟

*(دستیاری ـ اسفند ۸۵)*

الف) هپاتیت B
ب) هپاتیت A
ج) هپاتیت E
د) هپاتیت C

الف ب ج د

**مثال:** کرایوگلوبولینمی **Mixed** بیشتر جزء عوارض خارج کبدی کدام یک از انواع **هپاتیت** می‌باشد؟

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ خرداد ۸۷)*

الف) HAV
ب) HBV
ج) HEV
د) HCV

الف ب ج د

## پاتولوژی

■ **پاتولوژی همه انواع هپاتیت:** در تمام انواع هپاتیت‌های ویروسی یافته‌های تیپیک پاتولوژیک شبیه به هم بوده و عبارتند از:

۱ـ انفیلتراسیون Panlobular با سلول‌های Mononuclear

۲ـ نکروز سلول‌های کبدی

۳ـ هیپرپلازی سلول‌های Kupffer

1- Incubation period

**جدول ۱-۱۴. مشخصات بالینی و اپیدمیولوژیک هپاتیت‌های ویروسی**

| مشخصات | HAV | HBV | HCV | HDV | HEV |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| دوره کمون (روز) | ۱۵-۴۵<br>به طور متوسط ۳۰ | ۳۰-۱۸۰<br>به طور متوسط ۹۰-۶۰ | ۱۵-۱۶۰<br>به طور متوسط ۵۰ | ۳۰-۱۸۰<br>به طور متوسط ۹۰-۶۰ | ۱۴-۶۰<br>به طور متوسط ۴۰ |
| نحوه شروع | حاد | تدریجی یا حاد | تدریجی | تدریجی یا حاد | حاد |
| شیوع سنی | کودکان، بزرگسالان، جوان | بزرگسالان جوان (جنسی و پوستی)<br>کودکان، نوپایان | تمامی سنین ولی در بزرگسالان شایع‌تر می‌باشد | تمامی سنین<br>(شبیه به HBV) | موارد اپیدمیولوژیک بالغین جوان (۲۰ تا ۴۰ سال)<br>موارد اسپورادیک بالغین مسن (بیشتر از ۶۰ سال) |
| **انتقال** | | | | | |
| مدفوعی ـ دهانی | +++ | - | - | - | +++ |
| پوستی | غیرشایع | +++ | +++ | +++ | - |
| پری‌ناتال | - | +++ | ±[1] | + | + |
| جنسی | ± | ++ | ±[1] | ++ | - |
| **بالینی** | | | | | |
| شدت | خفیف | گاهی شدید | متوسط | گاهی شدید | خفیف |
| فولمینانت | ۰/۱٪ | ۰/۱-۱٪ | ۰/۱٪ | ۵-۲۰٪[2] | ۱-۲٪[5] |
| سیر مزمن شدن | ندارد | گاهی ۱-۱۰٪ (۹۰٪ از نوزادان) | شایع (۸۵٪) | شایع[4] | ندارد |
| ناقل | ندارد | ۰/۱-۳۰٪[3] | ۱/۵-۳/۲٪ | متغیر[6] | ندارد |
| کانسر | ندارد | + (عفونت نوزادان) | + | ± | ندارد |
| پیش‌آگهی | عالی | با افزایش سن و ناتوانی بدتر می‌شود | متوسط | حاد، خوب<br>مزمن، بد | خوب |
| پیشگیری | IG<br>واکسن غیرفعال شده | HBIG<br>واکسن Recombinant | ندارد | واکسن HBV<br>(برای ناقلین HBV توصیه نمی‌گردد) | واکسن |
| درمان | ندارد | Interferon<br>Lamivudine<br>Adefovir<br>Pegylated Interferon<br>Entecavir<br>Telbivudine<br>Tenofovir | Pegylated Interferon<br>به اضافه Ribavirin<br>Telaprevir<br>Boceprevir | اینترفرون ± | ندارد |

۱ ـ در صورت عفونت همزمان با HIV یا سطح بالای ویرمی، خطر ۵٪ است.
۲ ـ در صورت عفونت حاد همزمان HBV/HDV تا ۵٪. در عفونت HDV که به عفونت مزمن HBV اضافه گردیده است تا ۲۰٪
۳ ـ در نقاط مختلف جهان و در بین مردم یک کشور، متغیراست.
۴ ـ در عفونت حاد همزمان HBV/HDV، احتمال مزمن شدن، مانند HBV می‌باشد. در عفونت HDV اضافه شده، مزمن‌شدن همیشگی می‌باشد.
۵ ـ ۱۰ تا ۲۰٪ در زنان حامله
۶ ـ در کشورهای مدیترانه‌ای شایع می‌باشد. در آمریکا و اروپای غربی نادر است.

۴ ـ درجات گوناگونی از کلستاز

رژنراسیون سلول‌های کبدی وجود دارد که با وجود اشکال میتوزی متعدد، سلول‌های Multinucleated و تشکیل «روزت» یا «Pseudoacinar» مشخص می‌شود. انفیلتراسیون Mononuclear بیشتر از **لنفوسیت‌های کوچک** تشکیل یافته است. آسیب سلول‌های کبدی به شکل **دژنراسیون و نکروز سلول‌های کبدی**، جدا شدن سلول‌ها، بالونی شدن سلول‌ها و دژنراسیون اسیدوفیلیک هپاتوسیت‌ها (**با تشکیل اجسام کانسیلمن یا آپوپتوزی**) تظاهر می‌یابد (شکل ۱-۱۴).

▣ **هپاتیت B:** هپاتوسیت‌های بزرگ با نمای سیتوپلاسم **Ground-glass** در **هپاتیت مزمن B** (نه هپاتیت حاد B) مشاهده می‌گردند.

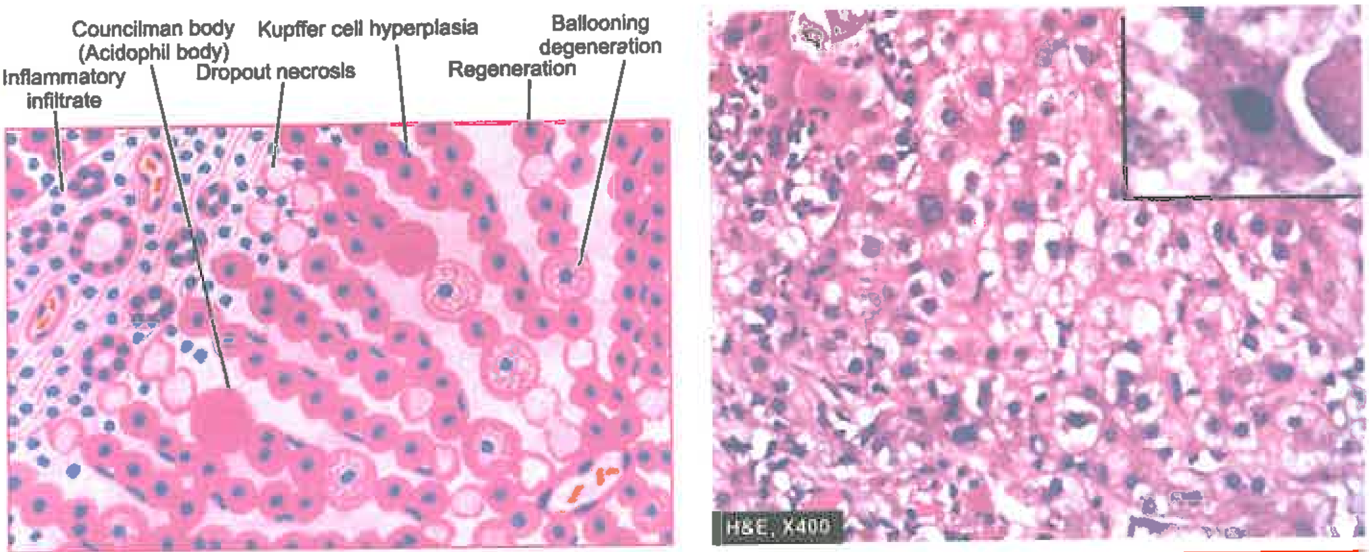
▣ **هپاتیت C:** کم بودن نسبی التهاب، فعال شدن شدید سلول‌های مفروش‌کننده سینوزوئیدی، تجمع سلول‌های لنفوئیدی و وجود چربی (به ویژه در ژنوتیپ ۳) مشخصه بافت‌شناسی هپاتیت C هستند.

▣ **هپاتیت E:** **کلستاز واضح و چشمگیر** یکی از یافته‌های شایع هیستولوژیک هپاتیت E است.

▣ **هپاتیت D:** گاهاً **استئاتوز میکرووزیکولر** در هپاتیت D مشاهده می‌گردد.

▣ **یافته‌های پاتولوژیک شدیدتر:** **نکروز کبدی پل زننده**[1] یک یافته پاتولوژیک شدید است که گاهی در هپاتیت حاد رخ می‌دهد.

1- Bridging hepatic necrosis




**شکل ۱-۱۴.** پاتولوژی هپاتیت حاد ویروسی. در شکل سمت راست بالای صفحه که در داخل کادر قرار گرفته شده است یک جسم کانسیلمن دیده می‌شود.



**شکل ۲-۱۴.** پورپورا در بیمار مبتلا به هپاتیت C که دچار کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC) شده است.

**توجه:** وجود **نکروز کبدی پل زننده در هپاتیت مزمن از نظر پیش‌آگهی مهم** است ولی در هپاتیت حاد زیاد مهم نمی‌باشد.

## اپیدمیولوژی

**تست‌های سرولوژیک** دقیق‌ترین روش تشخیص انواع گوناگون هپاتیت‌های ویروسی می‌باشند. بهترین و دقیق‌ترین روش برای تشخیص افتراقی انواع هپاتیت ویروسی، استفاده از **تست‌های سرولوژیک** است.

## هپاتیت A

عامل این بیماری تقریباً همواره از راه **مدفوعی - دهانی (Fecal-oral)** انتقال پیدا می‌کند. انتقال ویروس هپاتیت A از فردی به فرد دیگر با **عدم رعایت بهداشت فردی و ازدحام جمعیت** تشدید شده و مصرف **غذا، آب، شیر، توت‌فرنگی، تمشک یخ‌زده و صدف آلوده** موجب بروز بیماری به شکل اسپورادیک و اپیدمیک می‌گردد **(شکل ۳-۱۴)**.

۱- در کشورهای پیشرفته، میزان وقوع هپاتیت A **کاهش یافته** است که علت آن بهبود وضع **بهداشت** می‌باشد.

۲- **حالت ناقل** ویروس هپاتیت A به دنبال هپاتیت حاد A تاکنون دیده نشده است.

۳- در جمعیت عمومی، شیوع anti - HAV که مارکر اثبات عفونت قبلی HAV است، با افزایش **سن و وضعیت بد اجتماعی - اقتصادی**، زیاد می‌شود.

۴- **سفر به مناطق آندمیک**، منشأ آلودگی افراد بزرگسال در مناطق غیرآندمیک است. کانون‌های عفونت هپاتیت A عبارتند از: **مهدکودک‌ها، بخش مراقبت ویژه نوزادان (NICU)**، **مردان هم‌جنس‌باز، معتادان تزریقی، تماس نزدیک افراد واکسینه نشده با کودکانی که از مناطق با شیوع متوسط تا بالای هپاتیت A آمده‌اند.**

## هپاتیت B

راه اصلی انتقال عفونت هپاتیت B، **تلقیح پوستی** است. اغلب هپاتیت‌هایی که از طریق خون انتقال می‌یابند، به علت ویروس هپاتیت B نمی‌باشند. همچنین در ۵۰٪ از بیماران مبتلا به هپاتیت B سابقه‌ای از تماس پوستی وجود ندارد **(جدول ۲-۱۴)**.

HBsAg تقریباً در همه مایعات بدن اشخاص آلوده به ویژه **مایع منی و بزاق** دیده می‌شود. در بین راه‌های انتقال غیرپوستی هپاتیت B، بلع دهانی



شکل ۳-۱۴. منابع انتقال هپاتیت A، خوراکی هستند.

ویروسی، یک راه بالقوه بوده ولی انتقال ویروس از این طریق بسیار ضعیف است. دو راه دیگر غیرپوستی که بیشترین تأثیر را دارند، عبارتند از: **تماس نزدیک (به ویژه تماس جنسی) و انتقال هنگام زایمان (انتقال پری‌ناتال)**. انتقال هپاتیت B در هنگام زایمان (دوره پری‌ناتال) غالباً در نوزادانی اتفاق می‌افتد که از مادران مبتلا به **هپاتیت مزمن B (ندرتاً)** به دنیا آمده یا از مادرانی که **در سه ماهه سوم حاملگی یا اوایل دوره بعد از زایمان به هپاتیت حاد B** مبتلا شده‌اند، صورت می‌پذیرد.

۱ـ مهمترین علت پایداری عفونت هپاتیت B در کشورهای در حال توسعه **انتقال زایمانی** است.

۲ـ انتقال عفونت هپاتیت B در زمان پری‌ناتال با وجود **HBeAg** ارتباط مستقیم دارد، به طوری که تا ۹۰٪ مادرانی که HBeAg مثبت هستند هپاتیت B را به فرزندان خود منتقل می‌نمایند. ۱۰٪ عفونت‌ها در **داخل رحم** ایجاد می‌شود.

۳ـ اغلب عفونت‌های حاد نوزادان **بی‌علامت** هستند، لیکن این نوزادان به احتمال زیاد ناقل HBsAg خواهند شد.

۴ـ مخزن اصلی هپاتیت B، **بیش از ۳۵۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر** ناقل HBsAg در جهان هستند.

۵ـ شیوع HBsAg در بین مبتلایان به **سندرم Down، جذام لپروماتوز، لوسمی، لنفوم هوچکین، پلی‌آرتریت ندوزا، بیماران کلیوی مزمن تحت دیالیز و معتادان به مواد تزریقی**، به ۵ تا ۲۰٪ می‌رسد.

۶ـ افراد دیگری که شیوع عفونت هپاتیت B در آنها بالا می‌باشد، عبارتند از: **همسران افراد مبتلا به هپاتیت حاد، افراد بی‌بندوبار از نظر جنسی (به خصوص مردان هم‌جنس‌باز)، کارمندان پزشکی که با خون در تماس هستند، افرادی که احتیاج به تزریق خون مکرر به خصوص فرآورده‌های خونی تغلیظ شده دارند (به ویژه هموفیل‌ها)، کارکنان و ساکنین آسایشگاه‌های عقب‌ماندگان ذهنی، زندانی‌ها و به میزان کمتر، افراد خانواده بیماران مبتلا به عفونت مزمن.**

۷ـ در آفریقا و آسیای شرقی مهمترین عامل بقاء عفونت هپاتیت B، **انتقال مادر به نوزاد** است؛ در حالی که **در آمریکای شمالی و اروپای غربی**، هپاتیت B یک بیماری دوران نوجوانی و جوانی است (زمانی که **تماس‌های جنسی و پوستی تفریحی و شغلی** در این دوره زمانی بیشتر است).

۸ـ **واکسیناسیون همگانی** اطفال با **واکسن هپاتیت B** موجب کاهش **۹۰ درصدی** موارد جدید **هپاتیت B** و عوارض خطرناک آن مثل **هپاتوسلولار کارسینوما** شده است (۱۰۰٪ امتحانی).

**جدول ۲-۱۴. جمعیت‌های High-Risk که غربالگری از نظر عفونت HBV در آنها توصیه شده است**

| |
|---|
| ۱ـ افرادی که در کشورها یا مناطق با شیوع بالا (مساوی یا بیشتر از ۸٪) و متوسط (مساوی یا بیشتر از ۲٪) عفونت HBV به دنیا آمده‌اند که شامل مهاجرین و کودکانی که به فرزندی قبول شده‌اند (Adopted) |
| ۲ـ افرادی که در آمریکا متولد گردیده‌اند ولی در دوران شیرخوارگی واکسینه نشده‌اند و پدر و مادر آنها از مناطق با اندمیسیته بالای HBV به آمریکا مهاجرت نموده‌اند |
| ۳ـ نوزادانی که از مادران HBs Ag مثبت متولد شده‌اند |
| ۴ـ تماس خانگی یا جنسی با مبتلایان به هپاتیت B |
| ۵ـ کسانی که از مواد تزریقی استفاده می‌نمایند |
| ۶ـ افرادی که تماس‌های جنسی متعددی دارند و یا سابقه بیماری‌های مقاربتی (STD) دارند |
| ۷ـ مردان همجنس باز |
| ۸ـ ساکنان مراکز بازپروری |
| ۹ـ افرادی که سطح AST یا ALT افزایش یافته دارند |
| ۱۰ـ اهداکنندگان خون، پلاسما، عضو، بافت و مایع منی |
| ۱۱ـ مبتلایان به عفونت HIV یا HCV |
| ۱۲ـ بیماران تحت درمان با همودیالیز |
| ۱۳ـ خانم‌های باردار |
| ۱۴ـ افرادی که Needlestick شده‌اند، یا تماس مخاطی و مواجهه جنسی داشته‌اند |
| ۱۵ـ بیمارانی که نیازمند درمان مهارکننده ایمنی یا سیتوتوکسیک می‌باشند (از جمله درمان با فاکتور ضد نکروز تومور [anti-TNF] برای بیماری‌های روماتولوژیک و بیماری‌های التهابی روده) |

**مثال: در کشورهای در حال توسعه بیشترین راه انتقال عفونت هپاتیت B از مادر به فرزند، کدام یک از موارد ذیل می‌باشد؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) انتقال داخل رحمی
ب) انتقال در حوالی زایمان
ج) شیردهی
د) انتقال جلدی

الف | ب | ج | د

## هپاتیت D

عفونت با ویروس هپاتیت D، انتشار **جهانی** دارد، ولی از نظر اپیدمیولوژیک دارای **دو طرح** متفاوت می‌باشد. در کشورهای مدیترانه‌ای (آفریقای شمالی، جنوب اروپا و خاورمیانه) عفونت هپاتیت D در میان مبتلایان به **هپاتیت B** به صورت آندمیک دیده می‌شود و بیماری معمولاً از طریق **غیرپوستی** به خصوص **تماس‌های نزدیک فردی** منتقل می‌گردد. در نواحی غیرآندمیک مانند آمریکا و اروپای شمالی عفونت ویروس هپاتیت D محدود به افرادی می‌باشد که به طور مکرر در معرض **خون و فرآورده‌های آن** هستند **(به ویژه معتادان و هموفیلی‌ها)**.

**توجه:** ویروس هپاتیت D ممکن است از طریق **معتادان تزریقی** یا از راه **مهاجرت افراد مناطق آندمیک به مناطق غیرآندمیک** نیز انتقال یابد.

## هپاتیت C

مهمترین روش انتقال این نوع هپاتیت **از راه خون** است. به کمک آزمایشات غربالگری بر روی خون، شیوع هپاتیت ناشی از انتقال خون کاهش یافته است ولی به صفر نرسیده است **(جدول ۳-۱۴)**.

۱ـ هپاتیت C در حال حاضر علت اصلی **هپاتیت بعد از انتقال خون**

**جدول ۳-۱۴. جمعیت High-Risk که غربالگری از نظر عفونت HCV در آنها توصیه شده است**

۱ـ افراد متولد شده بین سالهای ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵
۲ـ کسانی که از داروهای تزریقی استفاده می‌کنند و یا کسانی که از این داروها و مواد به شکل غیرتزریقی استفاده می‌نمایند
۳ـ مبتلایان به عفونت HIV
۴ـ هموفیلی‌های درمان شده با کنسانتره فاکتور انعقادی قبل از سال ۱۹۷۸
۵ـ بیمارانی که تحت همودیالیز هستند
۶ـ بیمارانی که بدون توجیه دچار افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم شده‌اند
۷ـ انتقال خون یا دریافت پیوند قبل از جولای ۱۹۹۲
۸ـ کودکان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت C
۹ـ دریافت خون و اعضاء از دهندگان با هپاتیت C ثابت شده
۱۰ـ کارکنان بهداشتی و کارمندان بخش اورژانس بعد از فرورفتن سوزن آلوده یا تماس مخاطی با خون آلوده به ویروس هپاتیت C
۱۱ـ پارتنر جنسی مبتلایان به هپاتیت C

می‌باشد **(شکل ۴-۱۴)**.

۲ـ **هپاتیت مزمن C** شایع‌ترین اندیکاسیون **پیوند کبدی** است. هپاتیت C عامل ۴۰٪ **بیماری‌های مزمن کبدی** می‌باشد.

۳ـ هپاتیت C علاوه بر انتقال خونی، از طریق تزریق داروهای وریدی و همچنین در افرادی که با خون سروکار دارند منتقل می‌گردد. احتمال عفونت در **بخش‌های همودیالیز** افزایش می‌یابد.

۴ـ خطر انتقال جنسی و هنگام تولد (دوره پری‌ناتال) حدوداً ۵٪ می‌باشد که در مقایسه میزان انتقال HIV و HBV بسیار پایین‌تر است.

۵ـ **هپاتیت C** از طریق شیردادن از مادر آلوده به شیرخوار منتقل نمی‌شود.

۶ـ پرسنل حرفه پزشکی به علت **ورود اتفاقی سوزن آلوده** به عفونت HCV (۳٪) مستعدتر می‌باشند **(۱۰۰٪ امتحانی)**. عدد ۳٪ بسیار مهم است.

۷ـ انتقال عفونت به دنبال **تماس خانگی** نادر می‌باشد.

۸ـ سایر گروه‌های مستعد به کسب عفونت HCV شامل **افراد همودیالیزی، بیماران نیازمند پیوند اعضاء، افراد نیازمند به انتقال خون در اثر شیمی‌درمانی سرطان، مبتلایان به عفونت HIV و کسانی که بی‌دلیل دچار افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرم (ALT و AST) هستند**؛ می‌باشند.

۹ـ در افراد دچار **سرکوب ایمنی** ممکن است به علت غیرقابل اندازه‌گیری بودن سطح آنتی HCV نیاز به سنجش **HCV RNA** جهت تشخیص باشد.

**مثال:** در صورت فرورفتن سوزن آلوده به ویروس **هپاتیت C** به بدن شانس انتقال در چه حدودی است؟

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ تیر ۸۵)*

الف) ۰/۳ درصد  ب) ۱ درصد
ج) ۳ درصد  د) ۳۰ درصد

**توضیح و یادآوری مجدد:** در صورت ورود اتفاقی سوزن آلوده به عفونت HCV، شانس انتقال ۳٪ می‌باشد.

الف ب ج د

**مثال:** در بیمار مبتلا به **هپاتیت C** از دیدگاه اپیدمیولوژیک شایع‌ترین راه ابتلا کدام است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۳ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) اعتیاد تزریقی  ب) Close Contact
ج) تماس جنسی  د) انتقال پری ناتال

ب ج د



شکل ۳-۱۴. روش انتقال هپاتیت B و C، تزریقی می‌باشد.

**مثال:** خطر انتقال **عفونت HCV** در همه موارد زیر افزایش می‌یابد بجز: *(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) شیردهی  ب) همودیالیز
ج) دوره حوالی زایمان  د) اعتیاد تزریقی

ب ج د

## هپاتیت E

این بیماری مشابه هپاتیت A است و اغلب از راه روده **(دهانی)** منتقل می‌شود. هپاتیت E به طور شایع پس از آلودگی **مخازن آب** (مثلاً بعد از **سیل‌های فصلی**) بروز می‌نماید. لیکن موارد اسپورادیک منفرد نیز رخ می‌دهند.

**نکته:** خصوصیت اپیدمیولوژیکی که هپاتیت E را از سایر بیماری‌های روده‌ای افتراق می‌دهد، این است که این ویروس به **ندرت** از فرد آلوده به اطرافیان نزدیک وی انتقال می‌یابد.

**نکته:** هپاتیت E در جوامعی که به **HAV** مصونیت دارند دیده می‌شود و اغلب **بالغین جوان** را گرفتار می‌سازد. ۸۰ـ۳۰٪ موارد شیوع Anti-HEV مربوط به این افراد است.

**نکته:** مخزن حیوانی هپاتیت E، **خوک‌ها** هستند که علت اغلب موارد **Subclinical** در **مناطق غیرآندمیک** است.

**مثال:** کدام یک از راه‌های زیر در انتقال **هپاتیت E** شایع‌تر است؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۷)*

الف) آلودگی آب  ب) مواد غذایی
ج) ترانسفوزیون  د) اعتیاد تزریقی

ب ج د

**مثال:** کدام یک از ویروس‌های هپاتیت از راه **Fecal-oral** منتقل می‌شوند؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) HBV-HEV  ب) HBV-HCV
ج) HCV-HAV  د) HAV-HEV

الف ب ج

## تظاهرات بالینی

هپاتیت حاد ویروسی پس از یک دوره کمون که مدت آن به **نوع ویروس** بستگی دارد، ایجاد می‌شود. دوره کمون هپاتیت A بین **۱۵ تا ۴۵ روز (به طور متوسط ۴ هفته)**، هپاتیت B و D بین **۳۰ تا ۱۸۰ روز (به طور متوسط ۸ تا ۱۲ هفته)**، هپاتیت C بین **۱۵ تا ۱۶۰ روز (به طور متوسط ۷ هفته)** و هپاتیت E بین **۱۴ تا ۶۰ روز (به طور متوسط ۵ تا ۶ هفته)** متغیر می‌باشد.

▣ **علائم اولیه (پرودرومال):** **علائم اولیه و مقدماتی** هپاتیت حاد، **سیستمیک** بوده و بسیار **متغیر** می‌باشند. علائم Constitutional مانند بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، خستگی، Malaise، درد مفاصل و عضلات، سردرد، فتوفوبی، فارنژیت، سرفه و Coryza، **یک تا ۲ هفته** قبل از آغاز یرقان ایجاد می‌شوند. **تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی** غالباً **با تغییر در حس بویایی و چشایی** همراه هستند. **تب خفیفی** بین ۳۹-۳۸ درجه سانتیگراد معمولاً در هپاتیت A و E مشاهده می‌شود. شیوع تب در **هپاتیت‌های A و E** بیشتر از هپاتیت‌های B و C است، مگر آنکه هپاتیت B **با سندرم شبه سرم**[1] شروع گردد. ممکن است یک تا ۵ روز قبل از بروز یرقان، ادرار بیمار تیره و **مدفوع کمرنگ و گِلی رنگ**[2] شود.

▣ **مرحله ایکتریک:** با **شروع یرقان**، علائم Constitutional مقدماتی غالباً **کاهش** می‌یابند اما در برخی از بیماران **کاهش وزن بین ۵-۲/۵ کیلوگرم** شایع بوده و ممکن است در تمام مرحله **یرقان** نیز ادامه پیدا کند. **کبد، بزرگ و تندر** می‌گردد و می‌تواند با **درد RUQ** شکم همراه باشد. **اسپلنومگالی و لنفادنوپاتی گردنی** در **۱۰ تا ۲۰٪** مبتلایان به هپاتیت حاد وجود دارد. به ندرت **آنژیوم عنکبوتی** در مرحله یرقان ظاهر می‌گردند و در دوره نقاهت ناپدید می‌شوند.

▣ **مرحله بهبودی (Recovery):** در مرحله بهبودی، علائم Constitutional از بین می‌روند اما بزرگی کبد و اختلال در آزمایشات بیوشیمیایی کبد باقی می‌ماند. طول مدت مرحله بعد از یرقان بین **۲ تا ۱۲ هفته** می‌باشد که این مدت در هپاتیت‌های B و C، **طولانی‌تر** است. در تعداد زیادی از مبتلایان به هپاتیت ویروسی، یرقان ایجاد نمی‌شود. **بهبود کامل بالینی و بیوشیمیایی ۲-۱ ماه بعد از تمام موارد هپاتیت A و E و ۴-۳ ماه بعد از شروع یرقان در ۳/۴ مبتلایان به هپاتیت‌های بدون عارضه و Self-limited نوع B و C رخ می‌دهد.**

**نکته‌ای بسیار مهم:** هپاتیت حاد B در ۹۵ تا ۹۹٪ موارد Self-limited می‌باشد. در صورتی که هپاتیت C فقط در ۱۵٪ موارد Self-limited است.

▣ **عفونت همزمان HDV و HBV:** عفونت با HDV ممکن است در عفونت هپاتیت B حاد یا مزمن رخ دهد و مدت آن به طول مدت عفونت HBV وابسته است. هنگامی که عفونت هپاتیت D و B به طور همزمان بروز نمایند، تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی آن از هپاتیت B غیرقابل افتراق است.

**نکته:** در اغلب موارد عفونت حاد هپاتیت D وقتی بر عفونت مزمن هپاتیت B اضافه گردد، به سمت مزمن‌شدن می‌رود.

**نکته:** اضافه شدن هپاتیت D در بیماری که هپاتیت مزمن B دارد، غالباً سبب **تشدید علائم بالینی** می‌گردد.

▣ **دوره‌های تشدید هپاتیت مزمن B:** گاهی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B دوره‌های تشدید علائم بالینی رخ می‌دهد که علت آن ایجاد یک موتاسیون Precore می‌باشد.

1- Serum sickness-like syndrome

2- Clay-colored stools

● **فعال شدن هپاتیت B و C**

۱- **شیمی درمانی سیتوتوکسیک** موجب فعال شدن مجدد **هپاتیت مزمن C** می‌شود.

۲- درمان با **anti-TNF** موجب فعال شدن مجدد **هپاتیت B و C** می‌گردد.

## یافته‌های آزمایشگاهی

▣ **آمینوترانسفرازهای سرم:** آمینوترانسفرازهای سرم (AST و ALT) در طی دوره مقدماتی (پرودرومال) هپاتیت حاد و قبل از افزایش بیلی‌روبین، به میزان متغیری **بالا می‌روند. مقدار این آنزیم‌ها (AST و ALT) با شدت آسیب کبدی ارتباط مستقیمی ندارند (۱۰۰٪ امتحانی)**. حداکثر افزایش این آنزیم‌ها از **۴۰۰ تا ۴۰۰۰** واحد بین‌المللی یا بیشتر متغیر است. این مقادیر مربوط به زمانی می‌باشد که بیمار به یرقان دچار گردیده است. AST و ALT در مرحله Recovery تدریجاً کاهش پیدا می‌کنند. تشخیص **هپاتیت غیرایکتریک** براساس **علائم بالینی و افزایش سطح آمینوترانسفرازها** می‌باشد.

▣ **بیلی‌روبین:** هنگامی که بیلی‌روبین سرم از 2/5 mg/dl بالاتر برود، **زردی در اسکلرا یا پوست** ظاهر می‌شود. زمانی که بیلی‌روبین سرم به 20-5 mg/dl رسید، **یرقان** مشاهده می‌شود. امکان دارد علی‌رغم کاهش یافتن سطوح آمینوترانسفرازها بیلی‌روبین به افزایش خود ادامه دهد. در اکثر موارد، بیلی‌روبین توتال به صورت **مساوی به بیلی‌روبین کنژوگه و غیرکنژوگه** تقسیم می‌گردد.

**نکته:** اگر بیلی‌روبین سرم بیش از 20 mg/dl گردید، می‌توان نتیجه گرفت که بیماری **شدید** است.

**نکته:** در بعضی از بیماران که مبتلا به آنمی‌های همولیتیک مانند **کمبود G6PD و آنمی سیکل سل** هستند، بیلی‌روبین بالا شایع است که علت آن اضافه‌شدن همولیز می‌باشد. در این افراد میزان بیلی‌روبین به بیش از 30 mg/dl می‌رسد. اما این میزان الزاماً به معنای پیش آگهی بد نیست.

▣ **CBC:** **نوتروپنی و لنفوپنی** موقتی بوده و متعاقب آن **لنفوسیتوز نسبی** ظاهر می‌شود. **لنفوسیت‌های آتیپیک** در طی مرحله حاد به طور شایع دیده می‌شوند (۲۰-۲٪).

▣ **تست‌های انعقادی (PT):** اندازه‌گیری PT در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی بسیار مهم است. زیرا افزایش آن نشان‌دهنده **پیش آگهی بد** است **(۱۰۰٪ امتحانی)**. گاهاً PT طولانی ممکن است با **افزایش مختصر بیلی‌روبین سرم و آمینوترانسفرازها** همراه باشد.

▣ **گلوکز خون:** تهوع و استفراغ طولانی، عدم مصرف کافی کربوهیدرات‌ها و ذخایر ناکافی گلیکوژن می‌تواند موجب **هیپوگلیسمی** در مبتلایان به **هپاتیت شدید ویروسی** شود.

▣ **سایر موارد:** تغییرات متفرقه آزمایشگاهی در هپاتیت حاد عبارتند از:

۱- **آلکالن فسفاتاز** سرم ممکن است طبیعی باشد یا کمی افزایش یافته باشد؛ در صورتی که **آلبومین سرم** در هپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه کاهش نمی‌یابد.

۲- در برخی از بیماران، **استئاتوره خفیف و گذرا** و همچنین **هماچوری میکروسکوپی خفیف و پروتئینوری ناچیز** مشاهده می‌گردد.

۳- افزایش خفیف **گاماگلوبولین** در هپاتیت حاد شایع است. در $\frac{1}{3}$ موارد در دوره حاد هپاتیت ویروسی افزایش IgM و IgG وجود دارد، ولی افزایش IgM بیشتر کاراکتریستیک **هپاتیت A** است.

۴- در هپاتیت حاد ویروسی، آنتی‌بادی‌های ضدعضله صاف و سایر اجزای

**جدول ۳-۱۴. الگوهای سرولوژیک مختلف هپاتیت B (۱۰۰٪ امتحانی)**

| HbsAg | Anti Hbs | Anti-HBc | HBeAg | Anti-HBe | تفسیر |
|---|---|---|---|---|---|
| + | - | IgM | + | - | هپاتیت حاد B، عفونت‌زایی بالا |
| + | - | IgG | + | - | هپاتیت مزمن B، عفونت‌زایی بالا |
| + | - | IgG | - | + | ۱ـ اواخر هپاتیت حاد B یا هپاتیت مزمن B، عفونت‌زایی پایین<br>۲ـ هپاتیت B نوع HBeAg منفی (Precore mutant) (مزمن یا به صورت نادر حاد) |
| + | + | + | -/+ | -/+ | ۱ـ HBsAg متعلق به یک Subtype و Anti-HBs هتروتایپ (شایع)<br>۲ـ فرآیند تبدیل سرمی از HBsAg به Anti-HBs (نادر) |
| - | - | IgM | -/+ | -/+ | ۱ـ هپاتیت حاد B<br>۲ـ Anti-HBc window |
| - | - | IgG | - | -/+ | ۱ـ ناقل هپاتیت B از نوع Low-level<br>۲ـ هپاتیت B در گذشته دور |
| - | + | IgG | - | -/+ | بهبود هپاتیت B |
| - | + | - | - | - | ۱ـ ایمونیزاسیون با HBsAg (بعد از واکسیناسیون)<br>۲ـ هپاتیت B در گذشته دور (؟)<br>۳ـ مثبت کاذب |

سلول به وجود می‌آیند. همچنین **فاکتور روماتوئید، آنتی‌بادی ضدهسته و آنتی‌بادی هتروفیل** با تیتر کم یافت می‌شوند.

۵ـ در هپاتیت C و D، **آنتی‌بادی‌های میکروزوم‌های کبد و کلیه (LKM)** ممکن است، ایجاد شوند.

۶ـ نوع آنتی‌بادی LKM در هپاتیت C و D با همدیگر و نیز آنتی‌بادی LKM که کاراکتریستیک هپاتیت مزمن اتوایمیون نوع II می‌باشد، تفاوت دارند.

**مثال** تمام موارد زیر در پیش‌آگهی هپاتیت حاد مؤثر هستند، بجز:

*(دستیاری- اسفند ۸۶)*

الف) سن بالا
ب) افزایش PT
ج) افزایش بیلی‌روبین مستقیم
د) افزایش ALT و AST

الف ب ج د

**مثال** بیماری با تابلوی هپاتیت حاد ویروسی مراجعه نموده است. به جهت تعیین شدت صدمه ناشی از این هپاتیت حاد، کدام یک از آزمایشات زیر از اولویت کمتری برخوردار است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵- قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) آلبومین سرم
ب) زمان پروترومبین (انعقاد خون) یا INR
ج) قند خون
د) سطح بیلی‌روبین خون

الف ب ج د

## آزمایشات سرولوژیک تشخیص هپاتیت

**هپاتیت A:** تشخیص هپاتیت A براساس شناسایی **IgM ضدویروس هپاتیت A (IgM anti-HAV)** در دوره حاد بیماری می‌باشد. **فاکتور روماتوئید (RF)** ممکن است موجب جواب **مثبت کاذب** این تست شود.

**هپاتیت B:** هپاتیت B غالباً براساس شناسایی **HBsAg سرم**، تشخیص داده می‌شود. در مواردی که مقدار HBsAg بسیار کم است، تشخیص بیماری براساس وجود **anti-HBc نوع IgM** می‌باشد.

۱ـ تیتر HBsAg، **رابطه کمی با شدت تظاهرات بالینی** دارد. در حقیقت ارتباط معکوسی بین غلظت HBsAg و شدت صدمه کبدی وجود دارد (۱۰۰٪ امتحانی).

۲ـ تیتر HBsAg در افراد **دچار سرکوب سیستم ایمنی** در بالاترین میزان، در مبتلایان به **بیماری مزمن کبدی** کمتر و در بیماران با **هپاتیت حاد فولمینانت** در حد بسیار پائینی قراردارد.

۳ـ میزان آسیب کبدی در هپاتیت B بیشتر وابسته به **پاسخ سیستم ایمنی** می‌باشد تا میزان HBsAg سرم.

۴ـ مارکر سرولوژیک دیگری که در افراد مبتلا به هپاتیت B با ارزش است، **HBeAg** می‌باشد. کاربرد اصلی این مارکر، **عفونت‌زایی نسبی**[1] است (۱۰۰٪ امتحانی).

۵ـ از آنجایی که HBeAg همواره در ابتدای هپاتیت حاد B مشاهده می‌گردد، لذا اندازه‌گیری HBeAg در **پیگیری عفونت‌های مزمن** با ارزش است.

۶ـ در مواردی که میزان HBsAg بالا بوده اما مدت بالا بودن آن، معلوم نمی‌باشد، اندازه‌گیری anti-HBc نوع IgM در افتراق عفونت حاد از مزمن مفید است. در **عفونت حاد یا اخیر**، IgM anti-HBc مثبت است در صورتی که در **عفونت مزمن**، IgM anti-HBc منفی ولی IgG anti-HBc مثبت می‌باشد.

۷ـ در بیماران با **تیتر بالای فاکتور روماتوئید (RF)** ممکن است پاسخ IgM anti-HBe مثبت کاذب باشد. همچنین IgM anti-HBe ممکن است در هنگام **فعال شدن مجدد هپاتیت B مزمن** به وجود آید.

۸ـ در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد B که HBsAg مثبت می‌باشد، به ندرت

1- Relative infectivity

**جدول ۵-۱۴. Approach ساده تشخیصی در بیمارانی که دارای علائم هپاتیت حاد هستند**

| تفسیر تشخیصی | anti-HCV | IgM anti-HBc | IgM anti-HAV | HBsAg |
|---|---|---|---|---|
| | آزمایشات سرولوژیک بیماران | | | |
| هپاتیت حاد B | - | + | - | + |
| هپاتیت مزمن B | - | - | - | + |
| هپاتیت حاد A که به هپاتیت مزمن B اضافه شده | - | - | + | + |
| هپاتیت حاد A و B | - | + | + | + |
| هپاتیت حاد A | - | - | + | - |
| هپاتیت حاد A و B (HBsAg کمتر از میزان تشخیصی) | - | + | + | - |
| هپاتیت حاد B (HBsAg کمتر از میزان تشخیصی) | - | + | - | - |
| هپاتیت حاد C | + | - | - | - |

می‌توان anti-HBs را شناسایی نمود، ولی در ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به هپاتیت B مزمن ممکن است مقدار کمی anti-HBs وجود داشته باشد.

۹ـ **بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B** که فقط از HBsAg تشکیل یافته است، anti-HBs تنها مارکر سرولوژیک است که ظاهر می‌شود **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱۰ـ هم اکنون آزمایشات سنجش DNA ویروس هپاتیت B در کبد و سرم در دسترس می‌باشند. **DNA ویروس هپاتیت B** سرم مانند **HBeAg**، نشانه **همانندسازی ویروس** هپاتیت B است، اما آزمون‌های اندازه‌گیری DNA **حساس‌تر و دقیق‌تر** می‌باشند. این مارکرها برای پیگیری سیر همانندسازی HBV در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن که داروهای ضدویروسی مثل اینترفرون یا آنالوگ‌های نوکلئوزیدی مصرف می‌کنند، مفید هستند. در بیمارانی که سیستم ایمنی آنها طبیعی است، رابطه مستقیمی بین **همانندسازی HBV** (که از روی میزان **HBV-DNA سرم** معلوم می‌شود) و درجه **آسیب کبدی** وجود دارد.

۱۱ـ DNA ویروس HBV را می‌توان به کمک **PCR مشخص نمود.**

۱۲ـ در مبتلایان به هپاتیت B مزمن، سطوح بالای HBV-DNA، ریسک **سیروز، عدم جبران کبدی و کارسینوم هپاتوسلولر** را بالا می‌برد **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

۱۳ـ همانندسازی HBV به وسیله داروهای ضدویروس مانند اینترفرون **کاهش** می‌یابد.

**مثال** مرد ۷۵ ساله‌ای با آزمایشات زیر، کدام تشخیص برای ایشان مطرح نمی‌باشد؟ *(ارتقاء داخلی تیر ۹۴ - دانشگاه ارومیه)*

**HBsAg = Neg, HBeAg = Neg**

**HBsAb = Neg, HBeAb = Positive**

الف) Low-Level HBV Carrier
ب) Remote HBV infection
ج) Vaccination
د) HBV infection recovery

**توضیح:** بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B، **anti-HBs** تنها مارکر سرولوژیک است که ظاهر می‌شود.

الف ب ج د

**هپاتیت C:** در افراد مبتلا به **هپاتیت C**، افزایش اپیزودیک (دوره‌ای) در سطح **آمینوترانسفرازها** دیده می‌شود. تشخیص سرولوژیک هپاتیت C، با نشان دادن **anti-HCV** در **سرم** انجام می‌گیرد. در مرحله مقدماتی هپاتیت C که افزایش آمینوترانسفرازها ایجاد می‌گردد، می‌توان anti-HCV را اندازه‌گیری کرد.

۱ـ به علت آنکه آزمایش ایمنواسی برای شناسایی anti-HCV اختصاصی نمی‌باشد، باید از آزمایش سنجش **HCV-RNA** به خصوص در افرادی که احتمال وجود عفونت قبلی در آنها کم است (مثل **اهداکنندگان خون و کسانی که RF مثبت هستند**) استفاده نمود.

۲ـ **حساس‌ترین** آزمایش برای تشخیص هپاتیت C، سنجش RNA **ویروس هپاتیت C (HCV-RNA)** است. در مبتلایان به هپاتیت C حاد HCV-RNA را می‌توان حتی پیش از افزایش حاد آمینوترانسفرازها و قبل از ایجاد anti-HCV شناسایی نمود. **وجود anti-HCV تشخیص هپاتیت C را تقویت و آزمون HCV-RNA تشخیص را قطعی می‌نماید.**

۳ـ **RNA ویروس هپاتیت C (HCV-RNA)** در اکثر موارد، به صورت دائم و در برخی از موارد به طور متناوب در بیماران مبتلا به **هپاتیت C مزمن و ناقلین بدون علامت** که آزمون‌های کبدی آنها طبیعی می‌باشند، قابل شناسایی باقی می‌مانند.

۴ـ اگر نتیجه همه این آزمایشات منفی باشد و بیمار به طور مشخص به هپاتیت ناشی از تماس پوستی با خون یا فرآورده‌های آن مبتلا باشد، تشخیص احتمالی **هپاتیت ناشی از عوامل ناشناخته** است.

۵ـ در برخی از افراد مبتلا به هپاتیت C، anti-HBc در خونشان وجود دارد، که نشان‌دهنده این مسئله است که در بعضی از جوامع خطر ابتلاء **چند عامل از راه خون** وجود دارد. anti-HBc در این موارد، همیشه از نوع IgG بوده و نشانه عفونت HBV در گذشته دور و ندرتاً عفونت فعلی هپاتیت B با تعداد کم ویروس می‌باشد.

**مثال** **خانم ۲۷ ساله به دلیل سرماخوردگی و آبریزش از بینی و درد اندام از هفته قبل در حال مصرف داروهای آنتی هیستامین و ضد درد می‌باشد. در معاینه فیزیکی به جز آدنوپاتی کوچک گردنی نکته دیگری مشهود نمی‌باشد. سابقه بیماری و مسافرت یا مصرف دارو در گذشته منفی است. در آزمایشات انجام شده:**

| | |
|---|---|
| **Hb:13.2** | **ALT:57 (10-38)** |
| **WBC:7800** | **AST:49 (10-38)** |
| **Plt:156000** | **ALP:232 (100-270)** |

**Anti HCV Ab=positive, RF=positive**

**قدم بعدی کدام است؟** *(پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) درخواست HCV Ab در همسر بیمار
ب) مشاور روماتولوژی

ج) شروع درمان آنتی HCV

د) درخواست HCV RNA به روش PCR

الف | ب | ج

**مثال** آزمایش غربالگری عفونت ویروسی هپاتیت C در افراد پر خطر مانند استفاده کنندگان از داروهای اعتیادآور تزریقی مبتلا به عفونت HIV با کدام تست انجام می‌شود؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) Serum ALT    ب) HCV-RNA-PCR

ج) Anti HCV Ab ایمونواسی    د) Serum HCV Antigen Test

الف | ب | د

**هپاتیت D:** هپاتیت D را می‌توان با شناسایی آنتی‌ژن HDV در داخل **کبد** یا به کمک اندازه‌گیری تغییرات **anti-HDV** (افزایش تیتر anti-HDV یا پیدایش ناگهانی anti-HDV) تشخیص داد. وجود آنتی‌ژن HDV در سرم علامت عفونت حاد است و فقط برای مدت کوتاهی قابل شناسایی می‌باشد.

۱ـ anti-HDV با ناپدید شدن HBsAg غالباً غیرقابل شناسایی می‌شود. لذا **تشخیص سرولوژیک گذشته‌نگر عفونت همزمان HBV و HDV مشکل است.**

۲ـ در بیمار مبتلا به هپاتیت حاد که دارای HBsAg و anti-HDV در سرمش می‌باشد، با مشخص نمودن نوع anti-HBc می‌توان رابطه بین عفونت HBV و HDV را مشخص کرد. در عفونت همزمان HBV و HDV **(Co-Infection)** به صورت حاد، **anti-HBc** از نوع **IgM** می‌باشد، در صورتی که عفونت HDV که به عفونت مزمن HBV اضافه گردیده **(Superimposed)** است، **anti-HBc** از نوع **IgG** است.

**مثال** بیمار ۲۳ ساله معتاد تزریقی با تابلوی تهوع، استفراغ و یرقان از یک هفته پیش مراجعه کرده و در آزمایشات بیلی‌روبین توتال 22 mg/dl، ALT=۱۲۰۰، PT=۱۷ دارد. (مقادیر نرمال بیلی‌روبین کمتر از ۱/۱، ALT<40، PT=۱۲/۵) مارکرهای ویرال **HBsAg** و **HDV** هر دو مثبت هستند. کدام یک از تست‌های زیر نمایانگر عفونت همزمان حاد با ویروس‌های HBV و HDV می‌باشد؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۸۳)*

الف) IgM anti HBc    ب) IgG anti HBc

ج) HDV RNA    د) HBV DNA

ب | ج | د

**مثال** در بیماری با علایم بالینی و آزمایشگاهی دال بر هپاتیت حاد و **عفونت همزمان هپاتیت B و هپاتیت D**، کدام یک از آزمایشات زیر می‌تواند **Co-infection** را از **Super infection** افتراق دهد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ تیر ۹۱)*

الف) HBeAg    ب) IgM Anti HBc

ج) HBV-DNA    د) HDV-RNA

الف | ج | د

**هپاتیت E:** وقایع سرولوژیک و ویرولوژیک هپاتیت E مشابه هپاتیت حاد A است. ترتیب اتفاقات در هپاتیت E عبارتند از: ۱ـ ریزش ویروس در مدفوع، ۲ـ ویرمی، ۳ـ ایجاد IgM antiHEV در سرم در ۳ ماه اول بعد از **عفونت**، ۴ـ بعد از ۳ ماه، IgG antiHEV در خون ایجاد شده و تا مدتی طولانی باقی می‌ماند.

**بیوپسی کبد:** **بیوپسی کبد** در بررسی هپاتیت حاد ویروسی به ندرت لازم می‌شود. بیوپسی هنگامی انجام می‌گیرد که یا هپاتیت حاد مورد شک باشد یا شواهدی بالینی مطرح‌کننده هپاتیت مزمن باشند.

## الگوریتم تشخیص سرولوژیک انواع هپاتیت

در بیماران مبتلا به هپاتیت حاد باید چهار آزمایش سرمی انجام شود که عبارتند از: **HBsAg** و **IgM anti-HAV** و **IgM anti-HBc** و **anti-HCV** (٪۱۰۰ امتحانی).

۱ـ وجود HBsAg با یا بدون IgM anti-HBc نشان‌دهنده عفونت HBV است. اگر IgM anti-HBc وجود داشته باشد، نشان‌دهنده **هپاتیت B حاد** است و اگر IgM anti-HBc وجود نداشته باشد، **هپاتیت B مزمن** خواهد بود.

۲ـ اگر IgM anti-HBc قابل شناسایی باشد در فقدان HBsAg می‌توان هپاتیت B حاد را تشخیص داد.

۳ـ **هپاتیت A** براساس وجود **IgM anti-HAV** می‌باشد. اگر IgM anti-HAV و HBsAg هر دو موجود باشند، **عفونت همزمان HBV و HAV** وجود دارد. اگر IgM anti-HBc وجود داشته باشد، بیمار به **هپاتیت حاد همزمان A و B** مبتلا شده است. اگر IgM anti-HBc قابل شناسایی نباشد، بیمار مبتلا به **هپاتیت مزمن B** می‌باشد که **عفونت حاد A** به آن اضافه گردیده است. تشخیص **هپاتیت C** براساس آزمایش anti-HCV است. در صورتی که هیچکدام از مارکرهای سرولوژیک گفته شده وجود نداشته باشند تشخیص احتمالی **هپاتیت «nonA، nonB، nonC»** خواهد بود.

۴ـ در افراد مبتلا به **هپاتیت مزمن** آزمایشات درخواستی اولیه عبارتند از: HBsAg و anti-HCV. مثبت‌شدن آزمایش anti-HCV، **هپاتیت C مزمن** را تشخیص می‌دهد. اگر از نظر سرولوژیک تشخیص هپاتیت مزمن B مطرح شد باید آزمایشات HBeAg و anti-HBe برای بررسی عفونت‌زایی نسبی انجام گیرد. در این بیماران آزمایش HBV-DNA شاخص حساس و دقیق‌تری برای مشخص نمودن همانندسازی ویروس می‌باشد.

۵ـ در بیماران مبتلا به هپاتیت B، سنجش anti-HDV در شرایط زیر مفید خواهد بود: ۱ـ **موارد شدید و فولمینانت** بیماری، ۲ـ **موارد مزمن شدید**، ۳ـ دوره‌های **تشدید علائم شبیه هپاتیت حاد در هپاتیت مزمن B**، ۴ـ افرادی که از راه پوست مکرراً در معرض ویروس می‌باشند، ۵ـ کسانی که در مناطق آندمیک **هپاتیت D** زندگی می‌نمایند.

**مثال** در ادامه بررسی فردی که با **هپاتیت مزمن B** مراجعه نموده. کدام تست ارزش کمتری دارد؟ *(دستیاری ـ اسفند ۸۲)*

الف) HBeAg    ب) HBe Ab

ج) HBV DNA    د) HBc Ab

الف | ب | ج

**مثال** در بررسی بیماری که با ضعف، بی‌حالی، بی‌اشتهایی، پررنگ‌شدن ادرار و تب خفیف مراجعه نموده، آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین بالا بوده است. در بررسی مارکرهای ویروسی نتایج زیر به دست آمده است:

**HBsAg = positive, IgM Anti HBC = positive**

**HCV Ab = negative, IgM Anti HAV = positive**

کدام تشخیص مطرح است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۶)*

الف) هپاتیت حاد B و C    ب) هپاتیت حاد A و مزمن B

ج) هپاتیت حاد B و A    د) هپاتیت مزمن A و B

الف | ب | د

مثال در بیماری که با بی‌اشتهایی، تهوع، درد شکم و پررنگ شدن ادرار مراجعه نموده است آزمایشات زیر انجام شده است:

AST: 850U/L (normal: 0-35)

ALT: 1000U/L (normal: 0-35)

Alkaline phosphatase: 220U/L (normal: 40-120U/L)

Bil: 7mg/dL (normal: 0.3-1)

IgM anti-HBc: positive

IgM Anti-HAV: positive

HBsAg: Negative

Anti-HCV: Negative

هپاتیت بیمار از کدام نوع است؟ *(پرانترنی ـ مرداد ۸۸)*

الف) هپاتیت حاد A و مزمن B
ب) هپاتیت حاد A و حاد C
ج) هپاتیت حاد A و حاد B
د) هپاتیت حاد B و مزمن C

الف | ب | [redacted] | د

مثال سرباز ۱۹ ساله‌ای با ضعف و بی‌حالی، بی‌اشتهایی و پررنگ شدن ادرار مراجعه کرده است. در بررسی آزمایشگاهی نتایج زیر بدست آمده است:

HBsAg = Negative, AST = 850U/L

ALT = 1100U/L, Anti-HBs = positive

IgG Anti-HBc = Positive

AlKph = 350U/L

Total Bilirubin = 5 mg/dL

HBeAg = Negtive

Direct Bilirubin = 4mg/dL

IgM Anti HAV = Positive

کدام تشخیص مطرح است؟ *(دستیاری ـ بهمن ۸۸)*

الف) هپاتیت حاد B و هپاتیت حاد A
ب) هپاتیت مزمن B و هپاتیت حاد A
ج) هپاتیت مزمن B و بهبودی از هپاتیت A
د) هپاتیت حاد A و بهبودی از هپاتیت B

الف | ب | ج | [redacted]

مثال نتایج آزمایشات بیماری که به دلیل احتمال به هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفته است، به شرح زیر است:

HBs Ag=+ve, HBe Ag=+ve, HBe Ab=-ve

کدام یک از تشخیص‌های زیر در مورد این بیمار مطرح نمی‌باشد؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۱)*

الف) ابتلا به هپاتیت B حاد
ب) ابتلا به هپاتیت B مزمن
ج) ناقل سالم هپاتیت B
د) نوجوان مبتلا به هپاتیت B از مادر در زمان زایمان

الف | ب | [redacted] | د

مثال مرد ۴۲ ساله‌ای با ضعف، بی‌حالی و تب مراجعه کرده است. در آزمایشات:

ALT= 850 U/L — AST= 600 U/L

T.Bil= 8 & Direct Bili= 4.9mg/dl — ALKP= 380 U/L

می‌باشد. اندازه گیری همه موارد زیر به تشخیص کمک می‌کنند، بجز؟ *(دستیاری اردیبهشت- ۹۵)*

الف) Anti HCV Ab
ب) IgM anti HAV
ج) IgM anti HBc
د) IgM anti HEV

الف | ب | ج | [redacted]

مثال آقای ۲۷ ساله با علائم ضعف و بی‌حالی و بی‌اشتهایی و درد مبهم در ناحیه RUQ مراجعه کرده است. بعد از دو هفته این علائم کاهش یافته و بیمار دچار ایکتر شده است. آزمایشات به قرار زیر است:

ALT= 1260, AST= 890, ALK-p=230, Bil total=16

Bil Direct=11, IgM anti-HAV=+, HbsAg= -

HCVAb= -, IgG anti- Hbc= +, Hbs-Ab= -

کدام تشخیص مطرح است؟ *(پرانترنی اسفند۹۴-قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) هپاتیت حاد A
ب) هپاتیت حاد B
ج) هپاتیت حاد A و B
د) هپاتیت مزمن B

[redacted] | ب | ج | د

مثال آقای ۱۸ ساله به دنبال یک هفته علایم شبه آنفلوآنزا دچار زردی چشم‌ها و بدن شده است. انجام تمام آزمایشات تشخیصی زیر ضرورت دارد، بجز: *(پرانترنی شهریور ۹۴-قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) HAV Antibody (IgM)
ب) HDV Antibody
ج) HBsAg
د) HBC Antibody (IgM)

الف | [redacted] | ج | د

مثال آقای ۲۸ ساله با تهوع، استفراغ، زردی و درد ناحیه راست فوقانی شکم مراجعه کرده است. در آزمایشات آنزیم‌های کبدی بسیار بالا هستند. در بررسی علت این بیماری، کدام مجموعه آزمایشات زیر را پیشنهاد می‌کنید؟ *(پرانترنی اسفند ۹۴-قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) HCV Ab – HAV IgM – HbcAb IgM – HBs Ag
ب) CMV Ag – HDV Ag – HCV Ab – HBs Ag
ج) HDV Ag – CMV Ag – HAV IgM – HBs Ag
د) CMV Ag – HCV Ab – HbcAb IgG – HBs Ag

[redacted] | ب | ج | د

مثال آقای ۳۹ ساله پرسنل آزمایشگاه با آزمایشات زیر مراجعه کرده است:

HBSAg=(-), HBs Ab=100 (Normal>10),

HBc Ab IgG= (+), HBeAg= (-), HBeAb= (+)

کدامیک از تشخیص‌های زیر مطرح است؟ *(پرانترنی شهریور ۹۵-قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) بهبود یافته از هپاتیت B
ب) ایمنی پس از واکسیناسیون هپاتیت B
ج) هپاتیت B ناقل مزمن
د) هپاتیت B حاد

[redacted] | ب | ج | د

مثال پسر ۲۳ ساله‌ای با تهوع و استفراغ و میالژی از هفته قبل و ایکتر از روز گذشته مراجعه می‌کند. در آزمایشات انجام شده ALT = 1500

AST = 1320، BIL = 3 دارد. در ماه گذشته **مسافرت به جنوب** داشته ولی تماس با فرد مشکوک به بیماری کبدی را ذکر نمی‌کند، محتمل‌ترین تشخیص کدام است و چه تست آزمایشگاهی برای وی را درخواست می‌کنید؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) هپاتیت حاد A و آنتی بادی توتال علیه HAV

ب) هپاتیت حاد A و IgM آنتی بادی علیه HAV

ج) هپاتیت حاد C و بررسی PCR ویروس

د) هپاتیت حاد B و بررسی PCR ویروس

الف ج د

**مثال:** آزمایشات بیماری به قرار زیر است:

**AST = 600, Bil D = 7, Bil T = 6, HBsAg = +**

**ALT = 700 , Alb = 4, HBcAb (IgM) = +**

**ALP = 250, PT = 13 (کنترل PT = 12)**

**چه تشخیصی مطرح می‌باشد؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])*

الف) هپاتیت مزمن B　　ب) Window period هپاتیت B

ج) Recovery از هپاتیت حاد B　　د) هپاتیت حاد B

الف ب ج

## پیش‌آگهی

۱ـ تقریباً تمام بیماران مبتلا به **هپاتیت A**، بدون هیچگونه عوارضی، به طور **کامل** بهبود خواهند یافت. همچنین در ۹۹-۹۵٪ از مبتلایان به **هپاتیت B**، بهبودی **کامل** حاصل می‌گردد. بیماران مسنی که دچار **اختلالات زمینه‌ای شدید** می‌باشند، معمولاً دچار هپاتیت شدید و طولانی می‌شوند.

۲ـ **آسیت، ادم محیطی و علائم آنسفالوپاتی کبدی در بدو مراجعه**، نشان‌دهنده پیش‌آگهی بد بیماری می‌باشند. همچنین **طولانی‌شدن زمان پروترومبین (PT)، کاهش میزان آلبومین سرم، هیپوگلیسمی و افزایش شدید بیلی‌روبین** سرم نشانه‌های بیماری شدید هپاتوسلولر می‌باشند. بیمارانی که علائم فوق را نشان می‌دهند، باید سریعاً در بیمارستان بستری شوند. میزان مرگ‌ومیر ناشی از هپاتیت A و B خیلی کم است (تقریباً ۰/۱ درصد) اما در افراد مُسن و وجود اختلالات زمینه‌ای ناتوان‌کننده، این میزان افزایش می‌یابد. در بیمارانی که به اندازه‌ای ill هستند که به علت هپاتیت حاد B در بیمارستان بستری می‌شوند، میزان مرگ و میر ۱٪ است.

۳ـ **شدت هپاتیت C** در طی مرحله حاد، از هپاتیت B کمتر است و احتمال اینکه غیرایکتریک باشد، بیشتر است و مرگ و میر نادر است.

۴ـ **در طغیان‌های (Outbreaks) هپاتیت E** که توسط آب آلوده در هندوستان و آسیا اتفاق افتاده است، میزان مرگ‌ومیر ۲-۱٪ و **در زنان حامله** ۲۰-۱۰٪ می‌باشد.

۵ـ میزان مرگ در بیماران مبتلا به **هپاتیت حاد B و هپاتیت حاد D همزمان** الزاماً بیشتر از هپاتیت حاد B تنها نمی‌باشد.

۶ـ در افراد مبتلا به هپاتیت مزمن B که هپاتیت D به آنها اضافه شده است، احتمال **هپاتیت فولمینانت و مرگ بیشتر** می‌شود.

۷ـ میزان مرگ‌ومیر **هپاتیت D** مشخص نمی‌باشد، اما در جوامعی که میزان ناقلین هپاتیت B در آنها زیاد است، میزان مرگ‌ومیر ناشی از هپاتیت D، بیشتر از ۲۰٪ خواهد بود.

**مثال:** کدام یک از عبارات زیر در مورد **هپاتیت حاد ویروسی غلط** است؟

*(پرانترنی ـ اسفند ۹۰)*

الف) در عفونت هپاتیت حاد A، بالا رفتن سن فرد در زمان ابتلا، مورتالیتی زیادتر می‌گردد.

ب) هپاتیت همزمان B و D می‌تواند منجر به افزایش مورتالیتی گردد.

ج) هپاتیت E در زنان باردار مورتالیتی قابل توجهی دارد.

د) شدت هپاتیت حاد C از هپاتیت حاد B کمتر ولی معمولاً بدون ایکتر است.

الف ب ج

## عوارض

**▣ هپاتیت عودکننده:** تعداد کمی از افراد مبتلا به هپاتیت A چند هفته تا چند ماه بعد از بهبودی دچار **عود هپاتیت (Relapsing Hepatitis)** می‌گردند. عود با ظهور مجدد علائم، افزایش آمینوترانسفرازها، گاهاً یرقان و دفع ویروس HAV از مدفوع تظاهر پیدا می‌کند.

**▣ هپاتیت کلستاتیک:** شکل غیرمعمول دیگر هپاتیت A، **هپاتیت کلستاتیک** است که با زردی طول کشیده کلستاتیک و خارش تظاهر می‌یابد.

**نکته:** بندرت آزمایشات غیرطبیعی کبدی در **هپاتیت A** برای **چندین ماه و حتی یک سال** غیرطبیعی باقی می‌مانند.

**نکته:** هپاتیت A بیماری **خودمحدودی** بوده و به سمت بیماری مزمن کبدی پیشرفت نمی‌نماید.

**▣ سندرم شبه بیماری سرم:** در دوره مقدماتی (Prodromal) هپاتیت B، در ۵ تا ۱۰٪ بیماران سندرمی **شبیه بیماری سرم** ایجاد می‌شود. این سندرم با **آرترالژی، آرتریت، راش، آنژیوادم** و ندرتاً **هماچوری و پروتئینوری** تظاهر می‌یابد. این سندرم قبل از پیدایش زردی ظاهر می‌شود و اغلب با سایر بیماری‌های روماتیسمی اشتباه می‌شود. تشخیص این سندرم با اندازه‌گیری **میزان آمینوترانسفرازها (که همواره بالا می‌باشد) و HBsAg سرم** قطعی می‌شود.

**▣ کرایوگلبولینمی مختلط اساسی:** کرایوگلبولینمی مختلط اساسی (EMC) یک بیماری به علت کمپلکس ایمنی می‌باشد که می‌تواند در همراهی با هپاتیت C ایجاد شود. همچنین EMC می‌تواند بخشی از طیف بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو سلول B باشد که به ندرت ممکن است به سمت ایجاد لنفوم سلول B پیشرفت نماید.

**▣ بیماری‌های پوستی:** **لیکن‌پلان و پورفیری جلدی تاخیری (Porphyria cutanea tarda)** در همراهی با **هپاتیت C** مشاهده شده‌اند.

**▣ سندرم متابولیک:** در عفونت **HCV** ممکن است **استئاتوز کبدی (کبد چرب)، هیپرکلسترولمی، مقاومت به انسولین، دیابت تیپ ۲** و دیگر تظاهرات **سندرم متابولیک** رخ دهد. هم کبد چرب و هم مقاومت به انسولین، **فیبروز کبدی را تسریع کرده و پاسخ به داروهای ضدویروسی را کند و کم اثر می‌نمایند.**

**▣ هپاتیت برق‌آسا (فولمینانت):** شدیدترین و خطرناک‌ترین عارضه هپاتیت ویروسی، **هپاتیت برق‌آسا (Fulminant Hepatitis)** است که به صورت **نکروز وسیع کبد** بوده و خوشبختانه بسیار نادر است. این عارضه اغلب در **هپاتیت‌های B و D** و نیز **هپاتیت E** رخ می‌دهد. موارد نادری از هپاتیت A فولمینانت در افراد مسن و کسانی که **بیماری مزمن زمینه‌ای کبد (هپاتیت مزمن B و C)** دارند، گزارش شده است.

۱ـ **هپاتیت B** مسئول ایجاد بیش از ۵۰٪ موارد هپاتیت فولمینانت می‌باشد،

که قسمت زیادی از آنها همراه با عفونت HDV و تعداد زیادی همراه با هپاتیت C زمینه‌ای هستند.

۲ـ هپاتیت فولمینانت به ندرت در **هپاتیت D** گزارش شده است.

۳ـ **هپاتیت E** در ۲-۱٪ تمام افراد و در ۲۰٪ زنان **حامله** موجب هپاتیت فولمینانت می‌گردد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

۴ـ بیماران مبتلا به هپاتیت فولمینانت با علائم و نشانه‌های **آنسفالوپاتی** به پزشک مراجعه می‌نمایند که ممکن است به **کومای عمیق** تبدیل گردد. **کبد غالباً کوچک شده و PT خیلی طولانی شده است.**

● **علائم بالینی:** کبد چروکیده، **افزایش سریع بیلی‌روبین سرم و افزایش طولانی زمان PT** حتی در صورت کاهش سطوح آمینوترانسفرازها به همراه علائم بالینی **گیجی (Confusion)**، **عدم درک موقعیت (Disorientation)**، **خواب‌آلودگی**، **آسیت و ادم** نشان‌دهنده نارسایی کبدی و آنسفالوپاتی می‌باشد.

**نکته:** **ادم مغزی، فشار روی ساقه مغزی، خونریزی گوارشی، سپسیس، نارسایی تنفسی، کلاپس قلبی-عروقی و نارسایی کلیه** از علل مرگ این بیماران می‌باشند. میزان مرگ‌ومیر **بسیار زیاد** است. (در بیمارانی که دچار **کومای عمیق** می‌شوند بیش از ۸۰٪ می‌باشد) ولی در افرادی که زنده می‌مانند از نظر بافت‌شناسی و بیوشیمیایی کاملاً بهبود می‌یابند.

**نکته:** **پیوند کبد** می‌تواند مبتلایان به هپاتیت فولمینانت را از مرگ نجات دهد.

▣ **هپاتیت مزمن:** **اثبات ناپدیدشدن HBsAg بعد از بهبود علائم بالینی هپاتیت B حاد، بسیار مهم است.** در بزرگسالان جوان سالم که دستگاه ایمنی خوبی دارند، ۱٪ بیماران مبتلا به هپاتیت علامت‌دار و حاد B به هپاتیت مزمن تبدیل می‌گردند؛ که در ۵۰٪ از آنها، آنتی‌ژن ظرف چند سال بعد، از خون پاک می‌شود؛ اما ۵۰٪ دیگر، همچنان به صورت HBsAg مثبت باقی می‌مانند. در این بیماران HBsAg منفی نمی‌شود. مزمن‌شدن هر چقدر که باشد (۱۰٪ یا ۱٪) این بیماران دارای anti-HBc در سرم خود می‌باشند ولی anti-HBs ندارند. این بیماران ممکن است: **۱ـ ناقلین بدون علامت باشند، ۲ـ مبتلا به هپاتیت مزمن خفیف باشند، ۳ـ مبتلا به هپاتیت مزمن متوسط یا شدید با یا بدون سیروز باشند.**

**نکته:** احتمال اینکه بیماران مبتلا به هپاتیت B، ناقل HBsAg شوند به خصوص در **نوزادان**، مبتلایان به **سندرم داون**، افرادی که **همودیالیز مزمن** می‌شوند و بیمارانی که سیستم ایمنی آنها **ضعیف** شده است (مانند بیماران مبتلا به ایدز)، بسیار بالا می‌باشد.

● **هپاتیت مزمن B:** **هپاتیت مزمن** از عوارض مهم دیررس هپاتیت حاد B می‌باشد که در تعداد کمی از موارد حاد اتفاق می‌افتد اما به صورت شایع‌تر در افرادی مشاهده می‌شود که **با عفونت مزمن و بدون داشتن بیماری حاد مراجعه می‌نمایند (پس از عفونت نوزادی یا پس از عفونت در یک بیمار مبتلا به ضعف ایمنی)**. علائم بالینی و آزمایشگاهی پیشرفت هپاتیت حاد به طرف هپاتیت مزمن عبارتند از: ۱ـ عدم بهبود کامل علائم بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی و باقی‌ماندن هپاتومگالی، ۲ـ نکروز پل‌زننده یا چندلوبولی[1]، ۳ـ عدم بازگشت آمینوترانسفرازها، بیلی‌روبین و گلوبولین سرم به مقدار طبیعی در طی ۱۲-۶ ماه پس از بیماری حاد، ۴ـ استمرار وجود HBsAg بیشتر از ۶ ماه یا HBeAg بیشتر از ۳ ماه پس از هپاتیت حاد.

● **هپاتیت مزمن D:** اگرچه **هپاتیت D**، احتمال مزمن شدن هپاتیت حاد B همزمان با خودش را افزایش نمی‌دهد، اما هپاتیت مزمن B را تشدید می‌کند. اضافه شدن هپاتیت D می‌تواند هپاتیت مزمن B بدون علامت و خفیف را به **هپاتیت مزمن فعال، پیشرونده و سیروز** تبدیل کند. همچنین می‌تواند مسیر هپاتیت مزمن B را سرعت دهد.

۱ـ در برخی از موارد، اضافه شدن هپاتیت D به هپاتیت مزمن B منجر به **هپاتیت فولمینانت** می‌شود.

۲ـ میزان وقوع سیروز در مبتلایان به هپاتیت مزمن D، ۴٪ و میزان وقوع هپاتوسلولر کارسینوما ۲/۸٪ می‌باشد.

۳ـ با وجود ارتباط عفونت‌های HDV و HBV با بیماری شدید کبدی، **هپاتیت خفیف و حتی حامل فاقد نشانه** در برخی بیماران مشاهده شده و بیماری ممکن است پس از چند سال، به صورت **بطئی (indalent)** درآید.

● **هپاتیت مزمن C:** بعد از هپاتیت حاد C، احتمال اینکه بیمار به طور مزمن آلوده باقی بماند، ۹۰-۸۵٪ است. تعداد زیادی از بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن **هیچ علائمی ندارند** و امکان دارد در عرض ۲۰-۱۰ سال بعد از عفونت حاد در ۲۰٪ موارد **سیروز** ایجاد شود.

۱ـ **هپاتیت C مزمن** عامل ۴۰٪ موارد بیماری‌های مزمن کبدی و پیوند کبد می‌باشد (**۱۰۰٪ امتحانی**).

۲ـ بیشتر موارد مرگ‌ومیر و موربیدیتی این بیماران در **۲۰ سال اول بعد از عفونت** می‌باشد.

۳ـ بعد از عفونت حاد HCV، احتمال ایجاد **بیماری مزمن ۹۰-۸۵٪** است.

۴ـ عواملی که در پیشرفت هپاتیت مزمن C نقش دارند، عبارتند از: **سن ابتلاء به بیماری، طول دوره عفونت، ضعف ایمنی، نوشیدن بیش از اندازه الکل، استئاتوز کبدی و وجود سایر عفونت‌های ویروسی کبد (مثل HIV و سایر ویروس‌های عامل هپاتیت)**

۵ـ با وجود روند رو به افزایش شیوع موارد **هپاتیت مزمن B و C** شدید و سریعاً پیشرونده در مبتلایان به **عفونت HIV**؛ **هپاتیت E و A** هیچکدام منجر به بیماری مزمن کبدی در افراد با ایمنی سالم نمی‌شوند. اگرچه مواردی از **هپاتیت E مزمن** در دریافت‌کنندگان پیوند عضو، سرکوب ایمنی، دریافت‌کنندگان شیمی درمانی سیتوتوکسیک و افراد HIV مثبت گزارش گردیده است.

▣ **عوارض نادر:** عوارض نادر هپاتیت ویروسی عبارتند از: **پانکراتیت، میوکاردیت، پنومونی آتیپیک، آنمی آپلاستیک، میلیت عرضی و نوروپاتی محیطی.**

● **کانسر کبد:** مبتلایان به هپاتیت مزمن B به ویژه افرادی که در دوره شیرخوارگی یا ابتدای کودکی مبتلا شده‌اند، بیشتر در معرض **کانسر کبد** هستند. به ویژه در کسانی که **HBeAg** و یا مقدار **HBV-DNA** بالایی دارند. ریسک ابتلاء به **کانسر کبد** در بیماران مبتلا به **هپاتیت مزمن C** نیز بیشتر می‌باشد. کانسر کبد در این بیماران همواره متعاقب **سیروز** ایجاد می‌گردد.

● **هپاتیت اتوایمیون:** **هپاتیت اتوایمیون متعاقب هپاتیت‌های حاد A، B و C** گزارش گردیده است.

● **آکرودرماتیت پاپولر کودکی (سندروم Gianotti-Crosti):** در کودکان، **هپاتیت B** به ندرت به شکل هپاتیت غیر ایکتریک، بثورات پاپولر بدون خارش در صورت، باسن، اندام‌ها و لنفادنوپاتی تظاهر پیدا می‌کند.

**مثال:** **احتمال هپاتیت فولمینانت به دنبال عفونت با کدام یک از عوامل زیر در خانم حامله بیشتر است؟**

*(امتحان پایان ترم دانشجویان پزشکی دانشگاه تهران ـ تیر ۱۴۰۴)*

الف) HBV
ب) HAV
ج) HDV همزمان با HBV
د) HEV

الف ب ج د

1- Bridging / Interface or multilobular hepatic necrosis

**مثال:** خانم ۲۰ ساله‌ای ۱/۵ ماه قبل به علت زردی، تهوع و بی‌اشتهایی بررسی شده که براساس آزمایشات آن زمان که فقط IgM anti HAV مثبت داشته تشخیص هپاتیت حاد A گذشته شده و درمان نگهدارنده انجام شده و سه هفته بعد کاملاً خوب شده است؛ اما مجدداً با همان علائم بعد از ۱/۵ ماه مراجعه کرده که دوباره زرد شده و در آزمایشات افزایش آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین دارد. کدامیک از موارد زیر توجیه کننده وضعیت بیمار است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) عفونت مجدد با هپاتیت A
ب) عفونت همزمان با هپاتیت C
ج) عود هپاتیت A
د) عفونت همزمان با هپاتیت D

**مثال:** آقای ۳۳ ساله با هپاتیت حاد A از حدود ۸ هفته قبل که در آن موقع ALT = 1234 و BR = 8.6 با ضعف و بی حالی و خارش خفیف مراجعه کرده است تب و درد شکم ندارد. در معاینه فقط ایکتر دارد. آزمایشات جدید:

AST = 45, ALT = 70, TB = 5, AlP = 400

INR = 1, Sono = Sludge in GB

برای بیمار چه اقدامی انجام می‌دهید؟ *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ تیر ۹۴)*

الف) اندوسونوگرافی
ب) MRCP
ج) بیوپسی کبد
د) فعلاً اقدام خاصی لازم نیست.

توضیح: با تشخیص هپاتیت کلستاتیک که یکی از عوارض هپاتیت A است.

## درمان



### درمان هپاتیت B حاد

بالغینی که قبلاً سالم بوده‌اند و در حال حاضر دچار هپاتیت حاد B شده‌اند، به احتمال ۹۹٪ بهبود می‌یابند و لذا درمان ضدویروسی در این افراد الزامی نمی‌باشد. به تازگی دانشمندان توصیه می‌نمایند که هپاتیت B حاد شدید (نه خفیف و متوسط) باید تحت درمان ضد ویروسی با یک آنالوگ نوکلئوزیدی به صورت خوراکی قرار بگیرند.

انتکاویر[1] یا تنوفوویر[2] مؤثرترین آنالوگ‌های نوکلئوزیدی با کمترین مقاومت دارویی هستند. درمان باید تا ۳ ماه بعد از تغییر سرمی HBsAg یا ۶ ماه بعد از تغییر سرمی HBeAg ادامه پیدا کند.



### درمان هپاتیت C حاد

اکثر مبتلایان به هپاتیت C حاد به سمت هپاتیت مزمن پیشرفت می‌کنند. استفاده از اینترفرون آلفا در این گروه از بیماران در ۷۰-۳۰٪ موارد از مزمن شدن جلوگیری می‌کند. بیماران مبتلا به هپاتیت C حاد علامت‌دار باید به کمک اینترفرون آلفا درمان شوند.

1- Entecavir

2- Tenofovir

**نکته:** بهترین رژیم درمانی فعلی برای درمان هپاتیت مزمن C، شامل ترکیب اینترفرون Pegylated طولانی اثر با آنالوگ نوکلئوزیدی ریباورین می‌باشد که اثربخشی این رژیم درمانی از رژیم‌های منوتراپی استاندارد با اینترفرون، بالاتر می‌باشد. دوره درمان ۲۴ هفته است که در طی ۳-۲ ماه بعد از آغاز بیماری شروع می‌شود.

**نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی:** در افراد مبتلا به زردی و زنان احتمال بهبودی از هپاتیت حاد C بیشتر است.

**نکته:** مارکر ژنتیکی که با بهبودی خود به خودی همراه است، هاپلوتایپ IL28 CC می‌باشد؛ در مقابل بیمار با هاپلوتایپ non-CC دچار بیماری پایدار می‌شوند. به کمک انجام این تست‌های ژنتیکی نیاز به فوریت درمان در هپاتیت حاد C مشخص می‌شود. در این شرایط در صورت وجود هاپلوتایپ CC، آستانه بالا درمان و در صورت وجود هاپلوتایپ non CC، آستانه پایین درمان در نظر گرفته شده و سریعاً درمان آغاز می‌گردد.

**نکته‌ای بسیار مهم:** در معتادان تزریقی و پرسنل پزشکی بعد از Needle Sticks در صورت افزایش سطح ALT و وجود HCV-RNA، هپاتیت C مطرح می‌شود (ریسک فقط ۳٪ است) و لذا درمان سریعاً باید شروع شود.

**مثال:** آقای پرستار ۲۶ ساله‌ای به علت فرورفتن سوزن خونگیری بیمار هپاتیت مزمن C در دست خود مراجعه نموده است. در روز اول وی نرمال است. HCV-Ab و PCR کیفی برای ویروس هپاتیت C منفی است. در آزمایشات ۸ هفته بعد ALT: 95 IU/ml و PCR کیفی برای ویروس هپاتیت مثبت شده است. اقدام بعدی در این بیمار چیست؟

*(ارتقاء دانشگاه شیراز ـ تیر ۸۸)*

الف) تقاضای PCR برای تعیین ژنوتیپ ویروس و تصمیم‌گیری براساس آن
ب) شروع درمان با اینترفرون Pegylated به تنهایی
ج) شروع درمان با اینترفرون Pegylated همراه با Ribavirin
د) در نظر گرفتن بیمار به مدت ۴ هفته دیگر و چک مجدد PCR هپاتیت C و ALT

**مثال:** درمان کدام یک از هپاتیت‌های ویروسی زیر در حالت حاد برای جلوگیری از مزمن شدن بیماری توصیه می‌شود؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) هپاتیت A
ب) هپاتیت B
ج) هپاتیت C
د) هپاتیت D



### درمان‌های کلی هپاتیت حاد

به جز موارد ذکرشده در بالا، در اکثریت موارد هپاتیت حاد تیپیک نیازی به درمان نمی‌باشد. اغلب بیماران احتیاجی به بستری شدن در بیمارستان ندارند. استراحت درازمدت لازم نبوده، اگرچه بسیاری از مبتلایان با کاهش فعالیت فیزیکی احساس بهبودی می‌کنند. یک برنامه غذایی پرکالری باید برای این بیماران در نظر گرفته شود. از آنجایی که این بیماران در انتهای روز دچار تهوع می‌شوند بهتر است قسمت اعظم غذا، صبح خورده شود. اگر بیمار دچار استفراغ مکرر و شدید بوده و قادر به تغذیه دهانی نباشد، تغذیه وریدی صورت می‌گیرد.

**نکته:** مصرف داروهایی با **عوارض جانبی مانند کلستاز یا داروهای دارای متابولیسم کبدی** کنتراندیکاسیون دارد.

**نکته:** اگر بیمار از خارش شکایت داشت می‌توان از **کلستیرامین** که یک رزین گیرنده نمک‌های صفراوی است، استفاده نمود.

**نقش گلوکوکورتیکوئید در درمان هپاتیت حاد:** **گلوکوکورتیکوئیدها** در درمان هپاتیت حاد ویروسی (حتی در موارد شدید نکروز پل‌زننده) هیچ نقشی نداشته و به کار برده نمی‌شوند. حتی خطر مزمن شدن را بالا می‌برند (به ویژه در هپاتیت حاد B).

**اقدامات حفاظتی:** در اکثر بیمارانی که به علت **هپاتیت A** بستری گردیده‌اند دفع HAV صورت نمی‌گیرد، **لذا احتیاطات پرزحمت روده‌ای دیگر توصیه نمی‌گردد.** فقط در هنگام حمل مواد دفعی باید **دستکش** پوشید. در **هپاتیت‌های B و C** باید احتیاطات‌های لازم در رابطه با **خون بیماران** انجام شود، یعنی بدون دستکش از تماس با خون یا سایر مایعات بیماران باید اجتناب کرد. **در هپاتیت B و C** احتیاطات روده‌ای لازم نیست و لیکن در تمام موارد **شستن دست‌ها** بسیار مهم است.

**قرنطینه نمودن:** **قرنطینه نمودن و جداسازی** مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی بندرت لازم می‌شود. به جز در شرایطی که بیمار مبتلا به هپاتیت A یا E دچار **بی‌اختیاری مدفوع** یا مبتلایان به هپاتیت B یا C دچار **خونریزی زیاد و غیرقابل کنترل** شده باشند.

**زمان ترخیص:** هنگامی که علائم بیمار به میزان زیادی **بهبود یافته** و کاهش قابل توجه‌ای در **آمینوترانسفرازها و بیلی‌روبین سرم** ایجاد گردید و **زمان PT طبیعی شد** می‌توان بیمار را از **بیمارستان مرخص کرد.** بالا بودن خفیف آمینوترانسفرازها مانعی برای بازگشت به **فعالیت روزمره نیست.**

**درمان هپاتیت فولمینانت:** در **هپاتیت فولمینانت**، اهداف درمان عبارتند از: ۱ـ حفظ تعادل مایعات بدن، ۲ـ حمایت از جریان خون و تنفس، ۳ـ کنترل خونریزی، ۴ـ تصحیح هیپوگلیسمی، ۵ـ درمان عوارض ناشی از کوما

**نکته:** در هپاتیت فولمینانت باید مصرف **پروتئین محدود گردد و لاکتولوز یا نئومایسین خوراکی** مصرف شوند.

**نکته:** **گلوکوکورتیکوئیدها، پلاسمافرز، پرفوزیون متقاطع و هموپرفوزیون،** نقشی در درمان هپاتیت فولمینانت ندارند.

**نکته:** **پیوند کبد ارتوتوپیک** نقش بسیار مهمی در درمان هپاتیت فولمینانت داشته و نتایج حاصل از آن بسیار خوب می‌باشد.

**مثال** **خانم ۴۲ ساله با تهوع و استفراغ و بی‌اشتهایی از دو هفته قبل مراجعه کرده است. از روز گذشته علائم بیمار کاهش پیدا کرده است ولی اسکلرا ایکتریک است. در آزمایشات:**

AST= 432 U/L, ALT= 581 U/L, ALK= 339U/L,

Bil-T= 5.5mg/dl, INR=1, HbSAg-, HBcAb IgM+

**بهترین اقدام کدام است؟**

*(پرانترنی اسفند ۹۳ -قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])*

الف) رژیم پرکالری و محدودیت فعالیت فیزیکی

ب) درمان با گلوکوکورتیکوئیدها

ج) درمان ضد ویروسی

د) تجویز لاکتولوز

الف ب ج د

**مثال** **مرد ۳۹ ساله‌ای بدون هیچگونه سابقه بیماری کبدی، با بی‌حالی، بی‌اشتهایی و زردی چشم‌ها که از دو هفته قبل آغاز شده، مراجعه نموده** است. سابقه مصرف دارو ندارد. در بررسی بالینی **اسکلرا ایکتریک** است. بیمار خواب‌آلوده بوده و نسبت به زمان و مکان شناخت کافی ندارد. Span کبد حدود ۷ سانتیمتر بوده و طحال لمس نمی‌شود. اما وجود آسیت، مشکوک است. در بررسی آزمایشگاهی موارد زیر بدست آمده است: *(دستیاری ـ بهمن ۸۰)*

Bilirubin (Total)= 12mg/dL

Bilitubin (Direct)=10 mg/dL

AST=800 IU/L

ALT=1000 IU/L

Alk. Phosphatase=320 (Normal: up to 230)

Activity=38% و PT=19 Sec.

**همه موارد زیر در درمان بیمار فوق لازم است، بجز:**

الف) حفظ تعادل آب و الکترولیت

ب) تجویز پردنیزولون

ج) مراقبت تنفسی و اصلاح هیپوگلیسمی

د) پیوند کبد، در صورت عدم پاسخ به درمان

الف ب ج د

## پیشگیری

### هپاتیت A

در حال حاضر هم **ایمن‌سازی غیرفعال** با استفاده از **ایمنوگلوبولین (IG)** و هم **ایمن‌سازی فعال** با **واکسن** حاوی ویروس کشته‌شده وجود دارد. ایمنوگلوبولین‌ها دارای **anti-HAV (IgG)** می‌باشند.

**نکته:** اگر ایمنوگلوبولین **پیش از تماس با ویروس یا در ابتدای دوره کمون** مصرف شود، از ایجاد علائم هپاتیت A جلوگیری می‌نماید.

**پیشگیری پس از تماس:** برای پیشگیری بعد از **تماس‌های نزدیک (افراد خانواده، تماس جنسی و آسایشگاه‌ها)** با بیماران مبتلا به هپاتیت A، **تزریق ۰/۰۲mg/kg ایمنوگلوبولین** بلافاصله پس از تماس توصیه می‌گردد؛ اگرچه تزریق تا مدت ۲ هفته بعد از تماس نیز مؤثر است. پیشگیری در موارد زیر لازم نمی‌باشد:

**۱ـ کسانی که قبلا برای هپاتیت A، واکسیناسیون گردیده‌اند.**

**۲ـ تماس‌های اتفاقی (اداره، مدرسه، بیمارستان و کارخانه)**

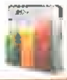
**۳ـ افراد سالخورده که معمولا ایمن هستند.**

**۴ـ اشخاصی که می‌دانیم anti-HAV در سرمشان وجود دارد.**

**نکته:** در مهدکودک‌ها، در صورت تشخیص مواردی از هپاتیت A در کودکان یا کارمندان باید پیشگیری با ایمنوگلوبولین در آن مرکز و افراد خانواده کودکان انجام شود.

**نکته‌ای بسیار مهم:** در افراد سالم ۲ تا ۴۰ سال بهترین روش پروفیلاکسی بعد از تماس، **واکسیناسیون** است ولی در افراد **کوچک‌تر یا بزرگ‌تر، بیماران با نقص ایمنی و مبتلایان به بیماری‌های مزمن کبدی** باید از **ایمنوگلوبولین** استفاده نمود **(۱۰۰٪ امتحانی).**

**پیشگیری برای مسافران:** افرادی که به کشورهای گرمسیری، در حال توسعه و آندمیک از نظر هپاتیت A مسافرت می‌کنند پیشگیری با



**جدول ۶-۱۴. برنامه زمان‌بندی واکسیناسیون هپاتیت A**

| سن (سال) | تعداد دوزها | دوز | زمان‌بندی براساس ماه |
|---|---|---|---|
| ▣ **واکسن HAVRIX** | | | |
| ۱_۱۸ | ۲ | ۰/۵ml | ۰، ۶-۱۲ |
| ≥۱۹ | ۲ | ۱ml | ۰، ۶-۱۲ |
| ▣ **واکسن VAQTA** | | | |
| ۱_۱۸ | ۲ | ۰/۵ml | ۰، ۶-۱۸ |
| ≥۱۹ | ۲ | ۱ml | ۰، ۶-۱۸ |

**یک** واکســن مخلوط برای هپاتیت A و B وجود دارند که نام آن **TWINRIX** است و برای **محافظت از هر دو هپاتیت A و B** در افراد **۱۸ ســاله و بالاتر** تأیید شده است. این واکسن **در سه نوبت ماه صفر، ۱ و ۶** تجویز می‌شود.

**ایمونوگلوبولین (IG) به صورت زیر انجام می‌شود:**

۱ـ اگر مسافرت **کمتر از ۳ ماه** باشد، تزریق **۰/۰۲mg/kg** ایمونوگلوبولین

۲ـ اگر مســافرت **بیش از ۳ ماه** باشد یا فرد قصد دارد برای **همیشه** در آن محل زندگی کنــد، **۰/۰۶mg/kg** ایمونوگلوبولین هر **۶-۴ ماه** باید به او تزریق شود.

**نکته:** با تزریق IM ایمونوگلوبولین هپاتیت A، خطر انتقال HCV, HBV یا HIV وجود ندارد.

▣ **واکسیناســیون علیه هپاتیت A: واکســن غیرفعال شــده در فرمالین**

امروزه برای ایمن‌ســازی فعال هپاتیت A به کار برده می‌شود. واکسن هپاتیت A در کسانی که حداقل **یک ســال** سن داشته باشند استفاده می‌شود و بعد از ۴ **هفته** از اولیــن تزریق حفاظت کافی بوجود می‌آورد. اگر واکســن هپاتیت A، ۴ هفته قبل از مســافرت یا تماس به کار رود، روش انتخابی **پیشگیری** می‌باشد. اگر مسافرت زودتر از ۴ هفته باشد، ایمونوگلوبولین (۰/۰۲ml/kg) باید در همراهی با اولین دوز واکسن در محل دیگری تزریق شود.

**افرادی که باید واکسینه شوند:** عبارتند از (۱۰۰٪ امتحانی):

۱ـ افــراد نظامــی، ۲ـ کارمنــدان مهدکودک‌هــا، ۳ـ پرورش‌دهنــدگان پســتانداران و پریمات‌ها، ۴ـ مناطقی که دارای اپیدمی‌های دوره‌ای هپاتیت A هســتند مثل آلاســکا، ۵ـ کارمندان آزمایشــگاه که با نمونه مدفوع سروکار دارند یــا در معرض هپاتیت A هســتند. ۶ـ بیماران مبتلا بــه بیماری مزمن کبدی مثــل هپاتیت مزمــن C و هپاتیت مزمن B، ۷ـ مــردان همجنس‌باز، ۸ـ معتادان تزریقی، ۹ـ بیمــاران مبتلا به اختلالات انعقادی که نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی دارند، ۱۰ـ افرادی که از آمریکا به کشورهای با اندیمیسیته متوسط تا بالای هپاتیت A مسافرت می‌نمایند، ۱۱ـ پروفیلاکسی بعد از تماس با مبتلایان به هپاتیت A (اعضای خانــواده)، ۱۲ـ تماس نزدیک با کودکانی که به فرزندخواندگی (Adopted) قبول شــده‌اند و از کشورهای با اندیمیسیته متوسط تا بالای هپاتیت A آمده‌اند.

**نکتــه‌ای بســیار مهــم:** از سال ۲۰۰۶ **واکسیناســیون روتین علیه هپاتیت A در تمام کودکان توصیه گردیده است.**

**نکته:** طول مدت حفاظت بعد از واکسیناسیون، ۲۰ سال می‌باشد.

**توجه:** واکسن هپاتیت A به صورت **عضلانی** تزریق می‌شود.

**مثال:** کــدام یک از گروه‌های زیر کاندید واکسیناســیون بــر علیه ویروس **هپاتیت A** نمی‌باشد؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۸۵)*

الف) سربازان

ب) پرسنل آزمایشگاه در تماس با مدفوع

ج) نوزادان مناطق آندمیک از بدو تولد

د) بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی به هر دلیل

الف | ب | ج | د

**مثال:** بیمــار آقایــی اســت **۳۰ ســاله** اهل اروپــای غربی همراه بــا **فرزند ۱۵ ماهــه‌اش** تصمیم دارند که **۲ هفته بعد** به افغانســتان ســفر کننــد. در مورد پروفیلاکسی HAV کدام جمله درست است؟

*(ارتقاء دانشگاه شهید بهشتی ـ تیر ۸۸)*

الف) هر دو واکسن دریافت کنند کافی است.

ب) هر دو واکسن و ایمونوگلوبولین دریافت کنند.

ج) پدر واکسن و فرزند ایمونوگلوبولین دریافت نماید.

د) پدر واکسن و ایمونوگلوبولین و فرزند ایمونوگلوبولین دریافت کند.

الف | ب | ج | د

**مثال:** مادر کودک ۸ ســاله‌ای اظهار می‌دارد، **همکلاســی** فرزندش ده روز پیش با علائم مشــابه ســرماخوردگی مراجعه و برای وی تشــخیص **هپاتیت A** داده شــده اســت. وی درباره اقدام پیشــگیرانه برای کودکش از شما راهنمایی می‌خواهد. چه توصیه‌ای می‌نمایید؟ *(ارتقاء دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۰)*

الف) تجویز یک دوز واکسن غیرفعال و تکرار آن شش ماه بعد

ب) دریافت یک دوز عضلانی IG

ج) انجام آزمایش Anti HAV جهت بررسی وضعیت مصونیت کودک

د) اقدام پیشگیرانه لازم نیست.

**توضیح:** همانگونه که گفته شــده در تماس‌های اتفاقی در اداره، مدرسه، بیمارستان و کارخانه پیشگیری لازم نیست.

الف | ب | ج | د

**مثال:** کارمندی به دلیل زردی، مورد بررسی قرار گرفته و مشخص گردید که دچار **هپاتیت A** شده اســت. جهت جلوگیری از هپاتیت A در **همکارانش**، کدام گزینه صحیح است؟ *(پرانترنی اسفند ۹۳ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

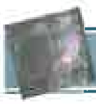
الف) تزریق ایمونوگلوبولین

ب) تزریق واکسن هپاتیت A

ج) تزریق توأم واکسن هپاتیت A و ایمونوگلوبولین

د) اقدام خاصی لازم نیست

الف | ب | ج | د



## هپاتیت B

پیشگیری از هپاتیت B به دو دسته تقسیم می‌شود: ۱) پیشگیری پیش از برخورد با ویروس، ۲) پیشــگیری بعد از برخورد با ویروس. واکسیناسیون پیش از برخورد با ویروس صورت گرفته و با سه تزریق عضلانی درمحل عضله دلتوئید و نه در گلوتئال انجام می‌شود. واکسن هپاتیت B در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ تزریق می‌شود.

**جدول ۷-۱۴. برنامه واکسیناسیون قبل از مواجهه هپاتیت B**

| گروه هدف | تعداد دوزها | دوز | زمان‌بندی براساس ماهها |
| --- | --- | --- | --- |
| **Recombivax-HB ▣** | | | |
| کودکان، شیرخواران (کمتر از یک سال تا ۱۰ سال) | ۳ | ۵µg (۰/۵ml) | ۰، ۱-۲، ۴-۶ |
| نوجوانان (۱۹-۱۱ سالگی) | ۳ یا ۴ | ۵µg (۰/۵ml) | ۰-۲، ۱-۴ و ۴-۶ یا ۰، ۱۲، ۲۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲ |
| | ۲ | ۱۰µg (۱ml) | ۰، ۴-۶ (سن ۱۱ تا ۱۵) |
| بالغین (≥ ۲۰ سال) | ۳ | ۱۰µg (۱ml) | ۰-۲، ۱-۴ و ۴-۶ |
| بیماران همودیالیزی | | | |
| ـ کمتر از ۲۰ سال | ۳ | ۵µg (۰/۵ml) | ۰، ۱، ۶ |
| ـ ۲۰ سال و بیشتر | ۳ | ۴۰µg (۴ml) | ۰، ۱، ۶ |
| **Engerix-B ▣** | | | |
| شیرخواران، کودکان (کمتر از یک سال تا ۱۰ سال) | ۳ یا ۴ | ۱۰µg (۰/۵ml) | ۰، ۱-۲، ۴-۶ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲ |
| نوجوانان (۱۹-۱۰ سالگی) | ۳ یا ۴ | ۱۰µg (۰/۵ml) | ۰، ۱-۲، ۴-۶ یا ۰، ۱۲، ۲۴ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲ |
| بالغین (≥ ۲۰ سال) | ۳ یا ۴ | ۲۰µg (۱ml) | ۰-۲، ۱-۴ و ۴-۶ یا ۰، ۱، ۲، ۱۲ |
| بیماران همودیالیزی | | | |
| کمتر از ۲۰ سال | ۴ | ۱۰µg (۱ml) | ۰، ۱، ۲، ۶ |
| ۲۰ سال و بیشتر | ۴ | ۴۰µg (۲ml) | ۰، ۱، ۲، ۶ |

▣ **افراد در معرض خطر:** افرادی که در معرض خطر هپاتیت B هستند و باید واکسینه شوند، عبارتند از: ۱ـ کارمندان بهداشتی که با خون در تماس هستند، ۲ـ کارمندان و بیماران بخش همودیالیز، ۳ـ کارمندان و ساکنین آسایشگاه‌های معلولین ذهنی، ۴ـ زندانیان طولانی‌مدت، ۵ـ کسانی که شرکای جنسی متعددی دارند، ۶ـ معتادان به داروهای تزریقی، ۷ـ هموفیل‌ها، ۸ـ افرادی که در تماس نزدیک و خانگی یا جنسی با افراد HBsAg مثبت هستند، ۹ـ ساکنان نواحی آندمیک، ۱۰ـ کسانی که به طور مداوم به مناطق آندمیک سفر می‌کنند، ۱۱ـ کودکان زیر ۱۸ سال که واکسینه نگردیده‌اند و کودکان بومی آلاسکا. ۱۲ـ افراد متولد شده در کشورهایی که شیوع هپاتیت B **مساوی یا بیشتر از ۲٪** است، ۱۳ـ مبتلایان به بیماری مزمن کبدی، ۱۴ـ مبتلایان به دیابت با سن کمتر از ۶۰ سال (در سن مساوی یا بالاتر از ۶۰ سال در صورت صلاحدید پزشک)، ۱۵ـ مبتلایان به بیماری کلیوی End-Stage، ۱۶ـ مبتلایان به عفونت HIV.

**نکته:** واکسیناسیون در دوران حاملگی ممنوع **نبوده** و **بلامانع** می‌باشد **(۱۰۰٪ امتحانی).**

**نکته:** در کشورهایی مانند آمریکا که هپاتیت B در آن آندمیک نمی‌باشد، **واکسیناسیون عمومی** باید صورت گیرد و واکسیناسیون گروه‌های خطر کافی نمی‌باشد.

**نکته:** در کودکانی که واکسینه نشده‌اند و بعد از برنامه واکسیناسیون عمومی شیرخواران به دنیا آمده‌اند، باید در سنین ۱۲-۱۱ سالگی واکسینه شوند (حتی تا **۱۹ سالگی** هم می‌توان واکسیناسیون را انجام داد).

**نکته:** در نواحی **هیپراندمیک برای HBV (مانند آسیا)**، واکسیناسیون عمومی کودکان سبب کاهش موارد **هپاتیت B و عوارض آن (از جمله هپاتوسلولر کارسینوما)** ظرف ۱۵-۱۰ سال گردیده است.

**نکته:** هم اکنون دو نوع واکسن هپاتیت B نوترکیب (Recombinant) وجود دارد، یکی حاوی ۱۰µg HBsAg **(Recombivax-HB)** است و دیگری حاوی ۲۰µg HBsAg **(Engerix-B)** می‌باشد.

▣ **پیشگیری بعد از تماس:** برای کسانی که واکسینه نشده‌اند و با HBV تماس داشته‌اند، باید پیشگیری بعد از تماس با ترکیبی از **HBIG (ایمونوگلوبولین) و واکسن هپاتیت B** صورت گیرد. این افراد عبارتند از:

**۱ـ نوزادانی که از مادران HBsAg مثبت به دنیا آمده‌اند، بلافاصله بعد از تولد یک دوز HBIG ۰/۵ml در داخل عضله ران تزریق شده و بعد سه تزریق واکسن هپاتیت B طبق برنامه انجام می‌شود که اولین واکسن در طی ۱۲ ساعت اول بعد از تولد می‌باشد.**

**۲ـ اشخاصی که از طریق تلقیح پوستی یا مخاطی، خون یا سایر مایعات HBsAg مثبت را دریافت نموده‌اند (فرورفتن سرسوزن، بلع مواد و ...)** باید یک دوز HBIG ۰/۰۶ ml/kg عضلانی بلافاصله بعد از تماس دریافت نمایند. سپس دوره کامل واکسیناسیون طی هفته اول شروع می‌شود.

**۳ـ افرادی که با مبتلایان به هپاتیت حاد B تماس جنسی داشته‌اند،** باید یک دوز HBIG ۰/۰۶ml/kg عضلانی طی ۱۴ روز بعد از تماس دریافت نموده و سپس دوره کامل واکسیناسیون انجام شود.

**نکته:** هنگامی که هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین (HBIG) توصیه می‌گردد، می‌توان هر دو را در **یک زمان** تزریق نمود، ولی در **محل‌های جداگانه.**

**نکته:** مدت مصونیت با واکسن هپاتیت B دقیقاً مشخص نمی‌باشد، ولی در افرادی که سیستم ایمنی مناسبی دارند در ۹۰-۸۰٪ موارد به مدت **۵ سال** و در ۸۰-۶۰٪ موارد به مدت **۱۰ سال** anti-HBs دارند.

▣ **واکسیناسیون یادآور (Booster):** هم اکنون **ایمن‌سازی یادآور (Booster)** توصیه نمی‌گردد مگر در موارد زیر:

۱ـ اشخاصی که سیستم ایمنی‌شان تضعیف شده است و Anti-HBs در آنها قابل شناسایی نمی‌باشد.

۲ـ افرادی که ایمنی سالم دارند ولی پس از منفی‌شدن Anti-HBs مکرراً در معرض تلقیح پوستی و مخاطی HBsAg قرار دارند.

**نکته‌ای بسیار مهم:** در بیماران **همودیالیزی**، بعد از واکسیناسیون باید هر ساله سطح **anti-HBs** اندازه‌گیری شود، اگر سطوح anti-HBs به **کمتر از ۱۰mIu/ml** رسید، باید **دوز یادآور** تزریق شود.

**یادآوری:** در کسانی که در معرض خطر هر دو نوع هپاتیت A و B قرار

دارند، می‌توان از واکســن ترکیبی HAV و HBsAg (واکسن TWINRIX) در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ استفاده نمود.

**مثال** مرد ۴۰ ســاله‌ای از یک ماه قبل به علت نارســایی مزمن کلیه تحت **همودیالیز** قرار گرفته اســت. آزمایش HbsAg منفی اســت. جهت پیشگیری از هپاتیت B انجام کدام یک از اقدامات زیر صحیح است؟

*(بورد داخلی ـ مرداد ۸۸)*

الف) تجویز ایمونوگلوبولین HBIG یک سی‌سی در دو نوبت

ب) تجویز واکسن Recombivax-HB در دو نوبت

ج) تجویز واکسن با دوز ۴۰ میکروگرم در چهار نوبت

د) تکرار دوز یادآور واکسن هر سال

**توضیح:** با توجه به جدول ۶-۱۳

الف ب [redacted] د

**مثال** تزریــق دوز یادآور واکســن هپاتیت B برای کدام یــک از افراد زیر که قبلا واکسیناسیون کامل گرفته‌اند و تیتر آنتی‌بادی کمتر از anti HBs 10 mIu/ml دارند ضرورتی ندارد؟ *(پذیرش دستیاری فوق تخصصی گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) مرد جوان سالم ۲۲ ساله

ب) بیمار با نارسایی کلیه که دیالیز می‌شود.

ج) جراح دندانپزشک

د) مرد ۴۵ ساله که همسرش HBsAg مثبت است.

[redacted] ب ج د

**مثال** انترنی در حین پاراســنتز مایع آســیت بیماری مبتلا به سیروز کبدی HBS-Ag مثبت، دچار Needle-stick می‌شود. وی قبلا واکسینه نشده است. اقدام بعدی شما کدام است؟ *(پرانترنی ـ شهریور ۸۴)*

الف) واکسیناسیون برعلیه هپاتیت B و تجویز لامیوودین

ب) واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B و تزریق گاماگلوبولین انسانی

ج) تزریق گاماگلوبولین انسانی و تجویز لامیوودین

د) واکسیناسیون برعلیه هپاتیت B و گاماگلوبولین اختصاصی آن

الف ب ج [redacted]

**مثال** به جهت پیشــگیری از انتقال ویروس هپاتیت B از مادر باردار ناقل ویروس به نوزاد کدام توصیه کامل‌تر و صحیح می‌باشد؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

الف) تزریق ایمونوگلوبولین انسانی در روز تولد به نوزاد

ب) تزریق واکسن هپاتیت B در روز تولد به نوزاد

ج) تزریق واکسن هپاتیت B و ایمونوگلوبولین اختصاصی در روز تولد به نوزاد

د) تزریق ایمونوگلوبولین اختصاصی (HBIG) در روز تولد به نوزاد

الف ب [redacted] د

**مثال:** دانشــجوی پزشــکی با شــکایت فرو رفتن ســوزن در دست هنگام پاراســنتز مایع آســیت بیمار مبتلا به هپاتیت B مراجعه می‌کند، نام برده سابقه واکسیناسیون کامل هپاتیت B، را دارد. مناسب‌ترین اقدام کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) تزریق واکسن یادآور
ب) تجویز ایمونوگلوبولین

ج) اندازه‌گیری تیتر HBs Ab
د) تزریق واکسن یادآور و ایمونوگلوبولین

الف ب [redacted] د

## هپاتیت D

به کمک واکسیناسیون هپاتیت B به اشخاص مستعد می‌توان از ابتلاء به این نوع هپاتیت جلوگیری کرد. هیچ فرآورده‌ای برای جلوگیری از اضافه شــدن هپاتیت D بر روی هپاتیت B وجود ندارد.

**مثال** کدام یک از جملات زیر در مورد **پیشــگیری از هپاتیت‌های ویروسی** صحیح است؟ *(پرانترنی ـ اسفند ۸۴)*

الف) تزریق ایمونوگلوبولین در پیشگیری از ابتلا به هپاتیت C مؤثر است.

ب) در تمام افرادی که واکسن هپاتیت B تزریق کرده‌اند، تزریق دوز بوستر واکسن در پنج سال بعد الزامی است.

ج) تزریق واکسن هپاتیت B در حاملگی ممنوع است.

د) با تزریق واکسن هپاتیت B، از ابتلا به هپاتیت D نیز پیشگیری می‌شود.

الف ب ج [redacted]

## هپاتیت C

امــروزه برای پیشــگیری از هپاتیت C بعد از تماس با ویروس، **اســتفاده از ایمونوگلوبولین توصیه نمی‌گردد. هم اکنون واکسیناســیون نیز برعلیه هپاتیت C وجود ندارد.** برای جلوگیری از هپاتیت C باید اقدامات زیر را انجام داد:

۱ ـ عدم استفاده از منابع تجاری خون و استفاده از خون اشخاص داوطلب و نه کسانی که برای گرفتن پول اقدام به اهداء خون می‌نمایند.

۲ ـ غربالگــری خون‌های اهداءشــده از نظر مارکر ALT (کــه دیگر توصیه نمی‌شود) و anti-HBc.

۳ ـ اســتفاده نکردن از خون **اهداءکننده‌ای** کــه در معرض خطر ایدز بوده و غربالگری از نظر anti-HIV.

۴ ـ حساسیت یافتن آزمون‌های غربالگری عفونت HCV

**نکته:** اقدامات خاصی برای نوزادان به دنیا آمده از **مادران دارای هپاتیت C توصیه نشده و شیردهی در این مادران ممنوع نمی‌باشد.**

**تست anti-HCV:** باید در افراد زیر انجام شود:

۱ ـ کســانی که قبل از معرفی تست‌های غربالگری نسل دوم در سال ۱۹۹۲ خون دریافت کرده‌اند یا تحت پیوند قرار گرفته‌اند.

۲ ـ کسانی که از داروهای تزریقی استفاده کرده‌اند.

۳ ـ افرادی که از داروهای ممنوع از طریق غیرتزریقی استفاده نموده‌اند.

۴ ـ کسانی که مکرراً همودیالیز می‌گردند.

۵ ـ مبتلایان بــه اختلالات انعقادی که از قبل از ســال ۱۹۸۷ فرآورده‌های خونی دریافت می‌کردند.

۶ ـ افرادی که سطح آمینوترانسفرازهای سرمی آنها بالاست.

۷ ـ کارکنــان مراکز بهداشــتی و درمانی که با خون یا ســوزن‌های آلوده به HCV در تماس هستند.

۸ ـ افراد HIV مثبت

۹ ـ کارمندان بهداشــتی و درمانی بعد از فرورفتن ســوزن یــا بعد از تماس غیرپوستی با مواد عفونی HCV

۱۰ ـ شریک جنسی فرد مبتلا به هپاتیت

**توجه:** کســانی که **یک پارتنر جنســی ثابت دارند**، احتمال ابتلا جنسی به هپاتیت C در آنها غیرشــایع است، لذا احتیاط‌های جنسی برایشان توصیه نمی‌شود. برای کسانی که **چند پارتنر جنســی** دارند یا **پارتنر جنسی آنها مبتلا**

به STD می‌باشد توصیه به استفاده از کاندوم لاتکس می‌شود. مبتلایان به هپاتیت C باید وسایل شخصی خود مثل تیغ ریش تراش، مسواک و ناخن‌گیر را از پارتنر جنسی و افراد خانواده جدا کنند.

**مثال:** **انترنی مضطرب با شما مشورت می‌کند به این دلیل که شب قبل در کشیک خود هنگام خون گرفتن Needle stick شده است، از بیمار معتاد تزریقی که HIV و HCV آنتی‌بادی مثبت است. اقدامات ذیل را در مورد ایشان توصیه می‌کنید بجز:** *(بورد ـ شهریور ۸۳)*

الف) تزریق هیپرایمیون گلبولین هپاتیت C در اسرع وقت به انترن

ب) مصرف Zidovudine و Lamivudine و Nelfinavir چهار هفته توسط انترن

ج) اندازه‌گیری HIV RNA در بیمار معتاد

د) اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های HCV و HIV و آنزیم ALT در انترن ۲ تا ۳ هفته بعد

ب ج د

**مثال:** **بیمار خانم ۳۲ ساله شیره مبتلا به هپاتیت مزمن C از ۲ سال قبل می‌باشد. شوهر ایشان ۳۷ ساله و تک همسر است. جهت پیشگیری از انتقال هپاتیت C کدام اقدام لازم است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه اصفهان ـ مرداد ۹۰)*

الف) قطع شیردهی به نوزاد
ب) ایمونوگلوبولین بر علیه هپاتیت C

ج) عدم استفاده از ناخن‌گیر مشترک
د) استفاده از کاندوم

الف ب د



## هپاتیت E

نقش ایمونوگلوبولین در پیشگیری از این نوع هپاتیت نامشخص است. یک واکسن Recombinant برای هپاتیت E تولید شده است که در مناطق آندمیک در دسترس هست ولی در آمریکا موجود نمی‌باشد.



## یادم باشد که:

۱ ـ هپاتیت A از راه **مدفوعی ـ دهانی** منتقل می‌شود.

۲ ـ هپاتیت A موجب **ایجاد ناقل نمی‌گردد.**

۳ ـ هپاتیت C در حال حاضر علت اصلی **هپاتیت بعد از انتقال خون** است.

۴ ـ **اندازه‌گیری PT** در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی بسیار مهم است. زیرا افزایش آن نشان‌دهنده **پیش‌آگهی بد** است.

۵ ـ هپاتیت E در ۲-۱٪ تمام افراد و در ۲۰٪ **زنان حامله** موجب هپاتیت برق‌آسا می‌گردد.

۶ ـ درمان اختصاصی و ویژه‌ای برای هپاتیت حاد ویروسی وجود ندارد. اغلب بیماران احتیاج به بستری ندارند. یک **برنامه غذایی پرکالری** لازم است.

۷ ـ **گلوکوکورتیکوئید هیچ نقشی در درمان هپاتیت حاد ویروس ندارد.**

۸ ـ سرمی که از نظر HBsAg و HBeAg مثبت باشد نسبت به سرمی که از نظر HBeAg منفی است یا anti-HBe مثبت است دارد، عفونت‌زایی و ویرمی، هپاتیت بیشتری دارد.

۹ ـ در Window period تنها مارکر anti-HBc است.

۱۰ ـ حساس‌ترین روش برای تشخیص هپاتیت C شناسایی HCV-RNA به کمک PCR یا شیوه TMA می‌باشد.

۱۱ ـ سندرم شبیه به بیماری سرم در هپاتیت B رخ می‌دهد.

۱۲ ـ کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC) بیشتر با هپاتیت C در ارتباط است.

۱۳ ـ مقدار آنزیم‌های ALT و AST با شدت آسیب کبدی ارتباط مستقیمی ندارد.

۱۴ ـ تیتر HBsAg رابطه کمی با شدت تظاهرات بالینی دارد. در حقیقت ارتباط معکوسی بین غلظت HBsAg و شدت صدمه کبدی وجود دارد.

۱۵ ـ ۴ آزمایش سرمی که در مبتلایان به هپاتیت باید انجام شود، عبارتند از HBsAg، IgM anti-HAV، IgM anti-HBc و anti-HCV

۱۶ ـ **پیشگیری بعد از تماس هپاتیت B شامل تزریق هم واکسن و هم ایمونوگلوبولین** در موارد زیر اندیکاسیون دارد:

**الف)** اشخاصی که دچار فرورفتن سوزن آلوده به خون HBsAg مثبت شده‌اند.

**ب)** تماس جنسی با افرادی که HBsAg مثبت هستند.

**ج)** نوزادانی که از مادر HBsAg مثبت به دنیا آمده‌اند.

۱۷ ـ حساس‌ترین تست برای تشخیص هپاتیت C، HCV-RNA است.

۱۸ ـ انتقال عفونت هپاتیت B در زمان بری‌ناتال با وجود HBeAg ارتباط مستقیم دارد، به طوری که تا ۹۰٪ مادرانی که HBeAg مثبت هستند هپاتیت B را به فرزندان خود منتقل می‌کنند.

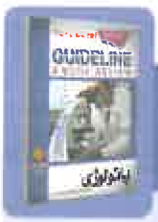
۱۹ ـ **پلی‌آرتریت ندوزا** در مبتلایان **به هپاتیت B (HBsAg مثبت)** بیشتر رخ می‌دهد.

۲۰ ـ **هپاتیت E** به صورت شایع پس از آلودگی مخازن آب (مثلاً بعد از **سیل‌های فصلی** بروز می‌کند)

۲۱ ـ بعد از واکسیناسیون با واکسن هپاتیت B که فقط از HBsAg تشکیل یافته است، **anti-HBs** تنها مارکر سرولوژیکی است که ظاهر می‌شود.

۲۲ ـ واکسیناسیون بر علیه هپاتیت A در تمام کودکانی که **بالاتر از یکسال** سن دارند، توصیه شده است.

۲۳ ـ واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B در **دوران حاملگی** بلامانع است.



## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- تفاوت بین هپاتیت حاد و مزمن در انفیلتراسیون سلولی نمی‌باشد؛ چرا که هم در هپاتیت ویروسی حاد و هم در مزمن، سلول التهابی غالب، **لنفوسیت‌های T** هستند. لذا تفاوت بین هپاتیت حاد و مزمن براساس **الگوی آسیب سلولی و شدت التهاب** است. در هپاتیت حاد اغلب التهاب **کمتر و مرگ سلول کبدی بیشتر** از هپاتیت مزمن است.

۲- یافته‌های اصلی پاتولوژی در هپاتیت حاد عبارتند از:

الف) تورم سلول‌های کبدی (دژنراسیون بالونی)

ب) مرگ سلولی (آپوپتوز)

ج) نکروز پل‌زننده مرکزی - پورتال در موارد شدید

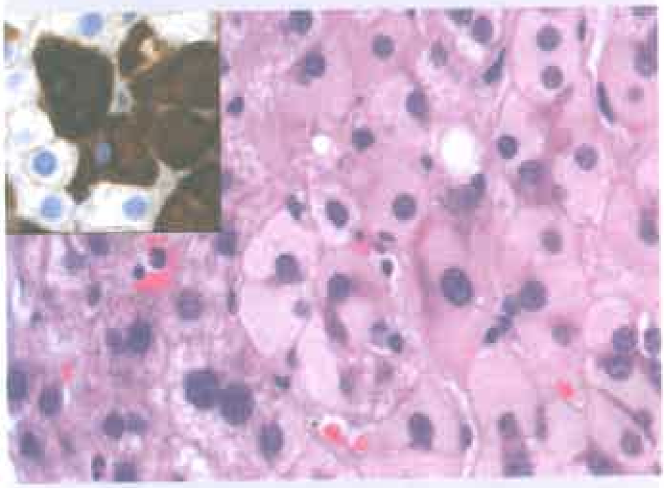
د) در موارد شدیدتر کلاپس پارانشیم و در نهایت نکروز کبدی وسیع و نارسایی فولمینانت کبدی

۳- **التهاب پورت در هپاتیت حاد وجود ندارد ولی انفیلتراسیون منونوکلئر در فضای پورت مشخصه هپاتیت مزمن است.**

۴- Hallmark بیماری مزمن و شدید کبدی، **اسکار** است. در ابتدا فقط مجاری پورت دچار فیبروز می‌شوند و با گذشت زمان تیغه‌های فیبروز بین مجاری پورت گسترش پیدا می‌کنند.

۵- در هپاتیت حاد C، **تغییر چربی خفیف (Fatty Change)** ممکن است وجود داشته باشد.

۶- **نمای Ground glass** در سلول‌های کبدی نمای مشخصه **هپاتیت مزمن B** است. هپاتوسیت‌های Ground glass به علت تجمع HBsAg در سیتوپلاسم ایجاد می‌شود.



هپاتوسیت‌های **Ground glass** در هپاتیت مزمن B که به علت تجمع HBsAg در سیتوپلاسم ایجاد می‌شوند.

۷- یافته‌های پاتولوژیک مشخصه هپاتیت مزمن C عبارتند از:

الف) Fatty change

ب) انفیلتراسیون لنفوئیدی در مجاری پورت

ج) آسیب به مجاری صفراوی

۸- هپاتیت **A** و **E** موجب هپاتیت مزمن نمی‌شوند (فقط هپاتیت حاد)

۹- هپاتیت‌های B، C و D می‌توانند مزمن شوند. **هپاتیت C** تنها ویروسی است که در بیشتر موارد مزمن می‌شود به طوری که ۸۵٪ این افراد هپاتیت مزمن دارند که ۲۰٪ آنان دچار سیروز می‌شوند.

۱۰- **بیوپسی** مهم‌ترین روش جهت **Staging** و **Grading** هپاتیت مزمن کبدی است.

۱۱- بیماران مبتلا به عفونت درازمدت HBV و HCV حتی در فقدان سیروز در ریسک بالای **هپاتوسلولر کارسینوما** هستند.

۱۲- تغییرات سرولوژیک در جریان هپاتیت B به قرار زیر است:

الف) **HBsAg** قبل از آغاز علائم ظاهر شده، در طی بیماری آشکار به پیک خود رسیده و سپس در طی ۶-۳ ماه به میزان غیرقابل شناسی می‌رسد.

ب) **HBeAg، HBV-DNA و DNA پلی‌مراز** مدت کوتاهی بعد از ظاهرشدن HBsAg ایجاد می‌شوند و همگی نشان‌دهنده **تکثیر فعال ویروس** می‌باشد.

ج) Anti-HBc از نوع IgM مدت کوتاهی پیش از آغاز علائم و همزمان با شروع افزایش ترانس آمینازهای سرم ظاهر می‌شود و ماه‌ها بعد تبدیل به IgG می‌گردد.

د) Anti-HBs تا هنگامی که بیماری حاد رفع نگردیده باشد، افزایش نمی‌یابد و معمولاً تا چند ماه بعد از ناپدید شدن HBsAg در سرم قابل تشخیص نمی‌باشد. **Anti-HBs برای تمام عمر باقی مانده و سبب مصونیت می‌شود.**




## نکات مهم

### اپیدمیولوژی بیماری‌های شایع در ایران

۱- ایران در گروه با **شیوع متوسط هپاتیت B** قرار دارد. اگرچه با انجام واکسیناسیون همگانی از سال ۱۳۷۲، ایران در حال رفتن به مناطق با شیوع پایین بوده و بیشتر **مبتلایان بالغین و نوجوانان هستند**.

۲- ۳۵٪ جمعیت ایران به هپاتیت B مبتلا شده‌اند و شیوع هپاتیت مزمن B، ۱/۷٪ است.

۳- **هپاتیت B در آقایان شایع‌تر است**.

۴- شیوع عفونت هپاتیت B در ایران به ترتیب در افراد زیر بیشتر است: **الف) معتادان تزریقی) ب- اهداء کنندگان خون، ج) مبتلایان به بتا-تالاسمی**

۵- بهترین و اقتصادی‌ترین روش پیشگیری از هپاتیت B، **واکسیناسیون کودکان است**.

۶- شیوع هپاتیت C در ایران **کمتر از ۱٪** است. هپاتیت C در مردان شایع‌تر از زنان و **در افراد متاهل و شهری هم بیشتر می‌باشد**.

۷- **غربالگری خون‌های اهدایی مهم‌ترین روش کنترل و پیشگیری هپاتیت C است**.

۸- به علت **موتاسیون‌های مکرر ویروس هپاتیت C** برای این بیماری واکسن وجود ندارد.

۹- درمان ترکیبی با **اینترفرون و ریباویرین بهترین روش درمان** هپاتیت C است. از بین رفتن HCV-RNA در خون بهترین مارکر پاسخ به درمان است.

۱۰- شیوع هپاتیت A در ایران **۸۶ تا ۹۵٪** است. شیوع آن در زنان و مردان ایرانی یکسان است. ولی **در مناطق شهری کمتر از مناطق روستایی** است.

۱۱- بهترین روش پیشگیری از هپاتیت A، **رعایت بهداشت فردی (به‌ویژه شستشوی دست‌ها)، آب سالم و دفع بهداشتی فاضلاب است**.

۱۲- **در دوران حاملگی احتمال مرگ ناشی از هپاتیت E افزایش می‌یابد** که **با افزایش سن حاملگی بیشتر هم می‌شود** (حدود ۲۰٪).

# ۱۵ نارسایی حاد کبد

سیسیل ۲۰۱۶

**آنالیز آماری فصل ۱۵**

✧ **درصد سوالات فصل ۱۵ در ۱۹ سال اخیر:** ناچیز

✧ **مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):**

۱- آنسفالوپاتی کبدی، ۲- درمان آنسفالوپاتی کبدی، ۳- درمان نارسایی حاد کبد

## تعریف

به ایجاد آنسفالوپاتی کبدی طی ۶ ماه بعد از آغاز زردی در بیمار مبتلا به آسیب کبدی اما بدون سابقه بیماری کبدی اطلاق می‌گردد. آسیب کبدی به صورت زیر تعریف می‌شود: **INR بیشتر از ۱/۵ برابر طبیعی به همراه افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی و بیلی‌روبین توتال.**

اگر از شروع زردی تا ایجاد آنسفالوپاتی کبدی کمتر از ۷ روز باشد به آن **Hyperacute hepatic failure** گفته می‌شود و اگر فاصله بین زردی تا آنسفالوپاتی ۸ تا ۲۴ هفته باشد به آن **Late-onset hepatic failure** گفته می‌شود.

## اتیولوژی

نارسایی حاد کبد به علت نکروز شدید و مهارنشدنی سلول‌های کبدی ایجاد می‌شود. نارسایی حاد کبد ناشایع اما یک اورژانس پزشکی است. علل نارسایی حاد کبد عبارتند از:

۱- هپاتیت‌های ویروسی A، B، C، D یا E

۲- هپاتوتوکسیک‌ها مثل استامینوفن، ایزونیازید، هالوتان، اسید والپروئیک و سموم قارچ‌ها (Amanita Phalloides)

۳- سندرم رای در کودکان

۴- کبد چرب حاملگی

۵- بیماری ویلسون، ایسکمی کبدی، هپاتیت اتوایمیون و بدخیمی

**توجه:** شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبدی (ALF)، **استامینوفن و علل دارویی** است.

## علائم بالینی

علائم بالینی شامل **زردی و آنسفالوپاتی کبدی بدون وجود بیماری مزمن کبدی زمینه‌ای** می‌باشد. تهوع، استفراغ، کاهش اشتهاء، درد RUQ، تب، خستگی، ادرار تیره و مدفوع سفالی کم‌رنگ از سایر تظاهرات هستند.

**توجه:** در نارسایی حاد کبد، **اختلال عملکرد تولیدی و متابولیک کبد** از سیروز **بیشتر** است ولی **هیپرتانسیون پورت** نسبت به سیروز **کمتر** است.

## تشخیص

**زردی و تظاهرات سیستمیک پیشرفته**، اولین تظاهرات بیماری پیشرفته است. شرح حال دقیق و به ویژه توجه به مواجهه با ویروس‌ها، توکسین‌های کبدی و حاملگی مهم است.

**Overdose با استامینوفن** عامل ۵۰٪ از موارد نارسایی حاد کبد است. سطح سرمی منفی استامینوفن، Overdose با استامینوفن را Rule out نمی‌کند چون دارو سریعاً از خون پاک می‌شود. تست‌های اولیه بر روی شدت اختلالات فانکشن کبدی و بررسی Overdose استامینوفن متمرکز هستند. آزمایشات تخصصی دیگر عبارتند از:

۱- اندازه‌گیری سطح IgM Anti HAV، HBsAg، IgM Anti HBC، آنتی‌ژن هپاتیت D، آنتی‌بادی ضد هپاتیت C یا RNA ویروس هپاتیت C، آنتی‌بادی ضد هپاتیت E (IgM)، آنتی‌بادی ضد واریسلا (IgM)، IgM ضد هرپس

۲- تست حاملگی

۳- اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین

۴- بررسی مارکرها اتوایمیون

## درمان

درمان نارسایی حاد کبدی، **حمایتی** بوده و باید در **ICU** این درمان صورت گیرد. نارسایی حاد کبدی اکثراً **گذرا** بوده و در صورتی که بیمار دچار عوارض ناشی از نارسایی حاد کبدی نشود، بهبود فانکشن کبدی رخ می‌دهد.

**توجه: مسمومیت با استامینوفن و هیپوتانسیون** سریعاً تظاهر پیدا می‌کنند ولی **نارسایی حاد کبدی ناشی از هپاتیت ویروسی یا واکنش ایدیوسنکراتیک به داروها** اغلب سیر بالینی طولانی‌تر و پیش‌آگهی مبهم‌تری دارند.

**نکته:** با پیشرفت نارسایی کبدی ممکن است **آنسفالوپاتی، اختلالات انعقادی، عفونت و نارسایی کبد** رخ دهد.

**آنسفالوپاتی کبدی:** آنسفالوپاتی کبدی اغلب اولین و خطرناک‌ترین علامت نارسایی حاد کبد است. بین آنسفالوپاتی کبدی ناشی از نارسایی حاد کبد و آنسفالوپاتی همراه با بیماری مزمن کبدی دو تفاوت عمده زیر وجود دارد:

۱- **آنسفالوپاتی** در نارسایی حاد کبد معمولاً تنها هنگامی به درمان پاسخ می‌دهد که فعالیت کبد بهبود پیدا کرده است.

۲- این آنسفالوپاتی، با **هیپوگلیسمی و ادم مغزی** توام می‌باشد.

**درمان:** درمان **آنسفالوپاتی کبدی** در نارسایی حاد کبد به شرح زیر است:

**الف) لاکتولوز** را می‌توان به صورت **خوراکی**، از طریق **NG-Tube** و یا **رکتوم** تجویز کرد اما در بیماران در معرض خطر آسپیراسیون، باید از طریق دهانی اجتناب کرد. اگر بعد از تجویز چندین دوز لاکتولوز بهبودی حاصل نشود، مصرف دارو باید قطع گردد.

ب) جهت حفاظت از راه‌های هوایی و جلوگیری از آسپیراسیون در مبتلایان به آنسفالوپاتی پیشرفته **اینتوباسیون**، الزامی می‌باشد.

▣ **ادم مغزی:** پاتوژنز ادم مغزی (Cerebral edema)، **نامعلوم** است. این عارضه شایع بوده و علت اصلی **مرگ** در مبتلایان به **نارسایی حاد کبد** است. از نظر بالینی افتراق نارسایی حاد کبد از آنسفالوپاتی کبدی دشوار است و CT-Scan از سر قابل اعتماد نمی‌باشد. هدف از درمان این بیماران حفظ **ICP زیر ۲۰mmHg** و حفظ **پرفیوژن مغزی بیشتر از ۶۰mm/Hg** (که به صورت فشار متوسط شریانی منهای ICP محاسبه می‌گردد) می‌باشد. لذا درمان عبارت است از: ۱- کنترل آژیتاسیون، ۲- بالا بردن سر در زاویه ۳۰-۲۰ درجه، ۳- هیپرونتیلاسیون، ۴- مصرف مانیتول، ۵- ایجاد کومای ناشی از باربیتورات، ۶- پیوند کبد سریع

▣ **هیپوگلیسمی:** **هیپوگلیسمی** از عوارض شایع نارسایی کبد بوده و به علت اختلال **گلوکونئوژنز کبدی و تجزیه انسولین** ایجاد می‌گردد. تمام بیماران باید تحت **انفوزیون گلوکز وریدی ۱۰٪** همراه با کنترل مکرر میزان گلوکز خون قرار بگیرند.

▣ **اختلالات الکترولیتی:** **هیپوناترمی، هیپوکالمی، آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک** از عوارض الکترولیتی نارسایی حاد کبدی هستند، لذا **کنترل مکرر pH و الکترولیت‌های خون** در این بیماران الزامی است.

▣ **خونریزی:** **خونریزی‌های گوارشی** نیز به صورت شایع روی می‌دهند و غالباً به دلیل اروزیون‌های معده، اختلال تولید فاکتورهای انعقادی و افزایش PT هستند؛ لذا به تمام بیماران **ویتامین K (زیرجلدی) و مهارکننده‌های اسید** (جهت نگهداری pH بالای معده) تجویز می‌گردد. اگر خونریزی از مخاط شدید باشد یا اگر اعمال بزرگی مانند کنترل فشار درون جمجمه یا کارگذاری کاتتر ورید مرکزی در نظر باشد؛ باید از **FFP** استفاده نمود.

▣ **عفونت:** ۸۰٪ از مبتلایان به نارسایی حاد کبد دچار **عفونت** می‌گردند (**۸۰٪ باکتریال و ۲۰٪ قارچی**). عفونت ممکن است **بدون تب یا لکوسیتوز** باشد، لذا **کشت‌های مکرر و آغاز آنتی‌بیوتیک حتی با علایم اندک الزامی** می‌باشد.

▣ **پیوند کبد:** به دلیل نیاز فوری به پیوند کاندیداهای بالقوه این عمل باید قبل از ایجاد عوارض مهمی مثل کوما، ادم مغزی، **خونریزی و عفونت به مرکز پیوند** انتقال یابند. اندیکاسیون‌های پیوند عبارتند از:

**۱- آنسفالوپاتی شدید، ۲- اختلالات انعقادی**

▣ **پیش‌آگهی:** در بیمارانی که به دلیل مبتلا شدن به **هپاتیت ویروسی A یا B** و یا مصرف بیش از حد **استامینوفن** دچار نارسایی حاد کبد شده‌اند پیش‌آگهی **خوب** بوده و احتمال بهبودی خوبه‌خودی زیاد است، در حالی که مبتلایان به نارسایی فولمینانت کبد، **با علت ناشناخته** و یا به دلیل **بیماری ویلسون** به ندرت بدون انجام پیوند زنده می‌مانند و پیش‌آگهی بدتری دارند.

**نکته:** مبتلایان به نارسایی حاد کبدی که در کوما هستند در صورت عدم پیوند کبد، Survival کوتاه مدت ۲۰٪ دارند. Survival یک ساله بیماران بعد از پیوند کبد ۹۰-۸۰٪ است.

**نکته:** بیمارانی که بدون پیوند کبد زنده می‌مانند پیش‌آگهی **عالی** دارند.

**نکته:** **اتیولوژی نارسایی حاد کبد و میزان آنسفالوپاتی کبدی** در تعیین پیش‌آگهی بسیار مهم است.

**مثال:** آقای ۱۹ ساله با **یرقان** از دو هفته پیش و **کاهش سطح هوشیاری** از ده روز پیش به اورژانس مراجعه کرده است. در سابقه خانوادگی بیمار، مرگ یک برادر در سن ۱۴ سالگی به علت بیماری کبدی گزارش شده است. در معاینه علائم بالینی بیمار پایدار است. پوست و ملتحمه شدیداً **زرد رنگ** است. در معاینه نورولوژیک بیمار **خواب‌آلود** است و **آگاهی به زمان و مکان ندارد.** آزمایشات بیمار از این قرار است:

**T.Bili:54, ALT: 340, ALK.Ph=98, Hb:6.5**

**U/A: Blood: 3+, RBC:1-2**

**با توجه به تاریخچه و معاینه و آزمایشات بیمار بر اساس محتمل‌ترین تشخیص کدام اقدام در این بیمار مناسب‌تر است؟** *(ارتقاء داخلی دانشگاه شیراز ـ مرداد ۹۴)*

الف) مشاوره فوری جهت انجام پیوند کبد

ب) درمان حمایتی شامل تزریق خون و تجویز لاکتولوز خوراکی

ج) شروع پردنیزولون خوراکی به میزان ۶۰ میلی‌گرم روزانه

د) درمان با دی‌پنی‌سیلامین خوراکی

ب ج د

**مثال:** در بیماران مبتلا به **نارسایی حاد کبد** ناشی از **HBV** تمام اقدامات درمانی زیر کمک می‌باشند، به غیر از:

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش ـ بهمن ۸۸)*

الف) درمان ادم مغزی
ب) کنترل وضعیت انعقادی بیمار و درمان مناسب
ج) مصرف استروئید تزریقی
د) درمان هیپوگلیسمی و اختلالات اسید و باز

الف ب د

**مثال:** در بیماری که با **نارسایی حاد کبد** در **ICU** بستری شده است، کدام یک از موارد زیر در افزایش بقای بیمار موثر است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) پلاسما فرز
ب) همودیالیز
ج) استروئید با دوز بالا
د) آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک

الف ب ج



## یادم باشد که:

۱- Overdose با استامینوفن عامل ۵۰٪ از موارد نارسایی حاد کبد است.

۲- درمان نارسایی حاد کبدی، **حمایتی** بوده و باید بیمار در **ICU** بستری شود.

۳- درمان آنسفالوپاتی کبدی به کمک **لاکتولوز خوراکی** (از طریق NG-Tube و یا رکتوم) به همراه **اینتوباسیون** می‌باشد.

۴- **هیپوناترمی، هیپوکالمی، آلکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک** از عوارض الکترولیتی نارسایی حاد کبدی هستند.

۵- **هیپوگلیسمی** از عوارض شایع نارسایی حاد کبدی است؛ لذا تمام بیماران باید **انفوزیون گلوکز وریدی ۱۰٪** دریافت کنند.

۶- یکی از عوارض نارسایی حاد کبدی، **خونریزی گوارشی** است، لذا تمام بیماران باید **ویتامین K زیرجلدی و مهارکننده اسید** دریافت نمایند.

۷- ۸۰٪ از مبتلایان به نارسایی حاد کبد دچار **عفونت** می‌شوند (۸۰٪ باکتریال و ۲۰٪ قارچی).

۸- ادم مغزی علت اصلی مرگ در مبتلایان به نارسایی حاد کبد است. کنترل آژیتاسیون، بالابردن سر در زاویه ۳۰-۲۰ درجه، هیپرونتیلاسیون، مانیتول، ایجاد کومای ناشی از باربیتورات و پیوند کبد سریع، روش‌های اصلی درمان ادم مغزی می‌باشند.

# ۱۶ سیروز و عوارض آن

سیسیل ۲۰۱۶

**آنالیز آماری فصل ۱۶**

✧ درصد سوالات فصل ۱۶ در ۱۹ سال اخیر: ۱۰٪

✧ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به‌ترتیب):

۱- علل آسیت بر اساس گرادیان آلبومین سرم- آسیت و به‌ویژه جدول ۳-۱۶، ۲- خونریزی از واریس مری (پیشگیری و درمان)، ۳- پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، ۴- سندرم هپاتورنال

## سیروز کبدی

### تعریف

سیروز یک بیماری با پیشرفت آهسته است که با موارد زیر مشخص می‌گردد:

۱- فیبروز کبد و ایجاد بافت اسکار به جای سلول‌های طبیعی کبد

۲- مختل شدن جریان خون ورید پورت

**توجه:** اکثر علائم بالینی سیروز به علت **هیپرتانسیون پورت، اختلال در فانکشن سلول‌های کبدی و تغییر در تمایز سلولی** می‌باشد.

### اتیولوژی

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، بیماری کبد الکلی و هپاتیت C شایع‌ترین علل سیروز در کشورهای صنعتی هستند. هپاتیت B علت اصلی سیروز در آسیا و آفریقا می‌باشد. سایر علل سیروز در جدول ۱-۱۶ آورده شده‌اند.

### پاتولوژی

**فیبروز کبدی** و ایجاد **ندول‌های کبدی**، اختلالات اصلی در پاتولوژی سیروز هستند. با اختلال در بستر عروقی، **هیپرتانسیون پورت و شانت داخل کبدی** ایجاد می‌شود. براساس نمای ماکروسکوپی سیروز به دو گروه تقسیم می‌شود:

**جدول ۱-۱۶. علل شایع سیروز**

| | |
|---|---|
| سوء مصرف الکل | آسیب کبدی ناشی از دارو (DILI) |
| هپاتیت چرب غیرالکلی | هپاتیت اتوایمیون |
| هپاتیت مزمن ویروسی B، C و D | سیروز صفراوی اولیه |
| سیروز قلبی | هموکروماتوز (اولیه و ثانویه) |
| نارسایی مزمن قلب راست | بیماری ویلسون |
| پریکاردیت فشارنده | کمبود $\alpha_1$ آنتی‌تریپسین |

۱- **سیروز ماکروندولر:** ندول‌ها **بزرگتر از ۳ میلی‌متر** است و به طور شایع در **هپاتیت مزمن فعال** مشاهده می‌گردد.

۲- **سیروز میکروندولر:** ندول‌ها **کوچکتر از ۳ میلی‌متر** بوده و به طور تیپیک در **سیروز الکلی یا سیروز با منشاء Mixed** رخ می‌دهد.

### علائم بالینی

به دلیل ذخیره عملکردی قابل ملاحظه کبد، بیماری سیروز اکثراً **بی‌علامت** می‌باشد و تشخیص به شکل تصادفی در هنگام **معاینه** یا **آزمایشات** صورت می‌گیرد. در مراحل اولیه، علائم سیروز غیراختصاصی بوده و شامل **خستگی، Malaise، ضعف، تغییر وزن، بی‌اشتهایی و تهوع** است. با تشدید **هیپرتانسیون پورت** یا **کاهش سلول‌های کبدی، افزایش سایز شکم، Sexual dysfunction، تغییر در وضعیت منتال و خونریزی گوارشی** ممکن است رخ دهد **(شکل ۱-۱۶)**.

### تشخیص

اگر به سیروز مشکوک باشیم، تشخیص براساس ترکیبی از **یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری** صورت می‌گیرد. اگرچه کماکان تست تشخیصی طلایی، **بیوپسی کبد** است اما هم‌اکنون به دلیل پیشرفت روش‌های تصویربرداری، بیوپسی اغلب برای تعیین **Stage و شدت بیماری، ارزیابی پروگنوز و مانیتورینگ درمان** به کار برده می‌شود.

**▣ یافته‌های آزمایشگاهی**

۱- اختلال در فانکشن هپاتوسلولر موجب **اختلال در تولید پروتئین‌ها (هیپوآلبومینمی)، هیپربیلی روبینمی، کاهش BUN و افزایش آمونیاک** می‌شود.

۲- هیپرتانسیون پورت با ایجاد هیپراسپلنیسم سبب **آنمی، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی** می‌شود.

۳- آسیت به علت احتباس آب و سدیم اغلب موجب **هیپوناترمی ترقیقی (Dilutaional)** می‌شود.

۴- **AST و ALT** مارکرهای خوبی جهت نشان دادن نکروز فعال سلول‌های کبد هستند.

۵- افزایش AlK-P و بیلی‌روبین، بدون تناسب با ALT و AST نشان‌دهنده **انسداد صفراوی خارج یا داخل کبدی** می‌باشند.

**▣ یافته‌های رادیولوژیک:** سونوگرافی (با یا بدون داپلر)، CT-Scan و MRI روش‌های تصویربرداری برای سیروز هستند. یافته‌های تصویربرداری در سیروز عبارتند از:

۱- بزرگی نسبی لوب چپ کبد و لوب دم‌دار (Caudate) به دلیل آتروفی لوب راست کبد

**جدول ۲-۱۶. تظاهرات بالینی سیروز و پاتوژنز آنها**

| علائم و نشانه‌ها | پاتوژنز |
|---|---|
| **Constitutional** | |
| خستگی، بی‌اشتهایی، Malaise، ضعف و کاهش وزن | اختلال در فانکشن سنتتیک و متابولیک کبد |
| **پوستی** | |
| تلانژکتازی عنکبوتی، اریتم پالمار<br>زردی<br>کاپوت مدوزا | تغییر در متابولیسم استروژن و آندروژن<br>کاهش ترشح بیلی‌روبین<br>شانت پورتوسیستمیک به علت هیپرتانسیون پورت |
| **آندوکرین** | |
| **مردان:** ژنیکوماستی، آتروفی بیضه و کاهش موهای بدن<br>**زنان:** کاهش میل جنسی، ویریلیزاسیون و نامنظمی پریودها | تغییر در متابولیسم استروژن و آندروژن |
| **گوارشی** | |
| درد شکمی<br>اتساع شکم<br>خونریزی گوارشی | هپاتومگالی، کارسینوم هپاتوسلولر<br>آسیت ناشی از هیپرتانسیون پورت<br>خونریزی واریس‌ها به علت هیپرتانسیون پورت |
| **هماتولوژیک** | |
| آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی<br>اکیموز | هیپراسپلنیسم ثانویه به هیپرتانسیون پورت<br>کاهش تولید فاکتورهای انعقادی |
| **نورولوژیک** | |
| تغییر الگوی خواب، خواب‌آلودگی<br>کنفوزیون و آستریکسی | اختلال در فانکشن هپاتوسلولر<br>ناتوانی در متابولیزه کردن آمونیاک به اوره |

۲- ندولاریتی سطح کبد

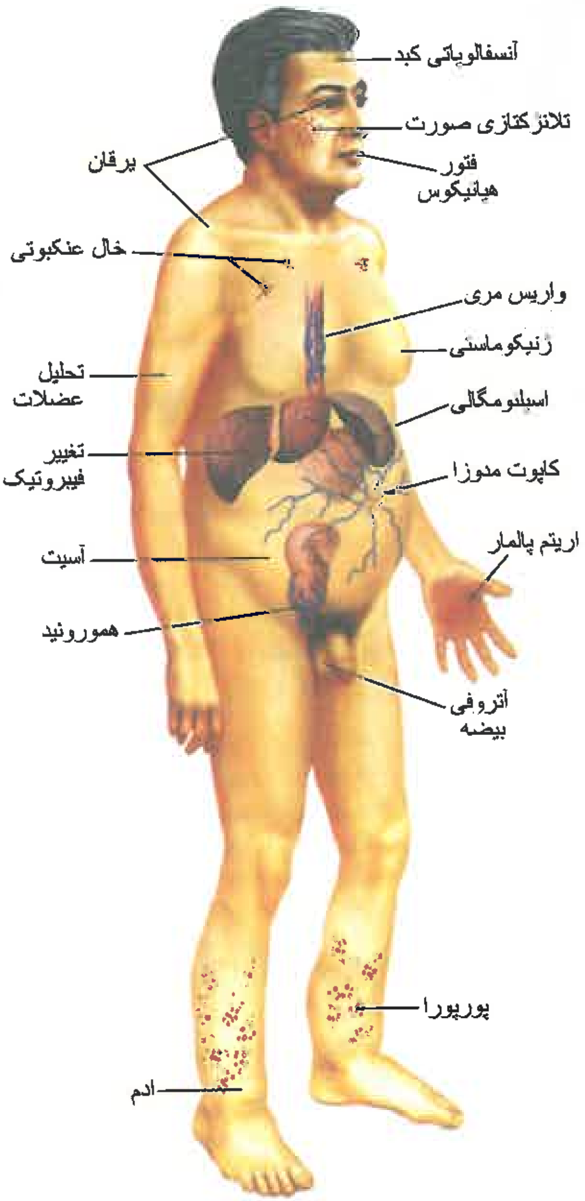
۳- تظاهرات هیپرتانسیون پورت از جمله آسیت، واریس داخل شکمی و اسپلنومگالی

● **الاستوگرافی (فیبرواسکن):** یک روش جدید غیرتهاجمی است که به صورت غیرمستقیم میزان فیبروز و سیروز را با محاسبه **سفتی کبد** مشخص می‌کند. سفتی کبد (Liver Stiffness) نشان‌دهنده فیبروز است.

## عوارض سیروز

### اختلال عملکرد هپاتوسلولر

در اثر سیروز، سنتز پروتئین‌ها توسط هپاتوسیت‌ها مختل می‌گردد که موجب **هیپوآلبومینمی، کمبود فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K** و **کاهش ظرفیت Detoxification کبد** می‌شود. همچنین **کنژوگاسیون و ترشح بیلی‌روبین** کم می‌شود.




شکل ۱-۱۶. علائم و نشانه‌های سیروز

### هیپرتانسیون پورت

▣ **فیزیولوژی:** در شرایط طبیعی، گردش خون پورت **یک سیستم کم‌فشار** با تغییرات اندک فشار می‌باشد. گردش خون پورت، خون ورید پورت را از طریق کبد به ورید اجوف تحتانی می‌ریزد.

▣ **گرادیان فشار وریدی کبد (HVPG):** HVPG نشان‌دهنده فشار سینوزوئیدی است و فقط در **هیپرتانسیون سینوزوئیدی** بالا می‌رود. HVPG اختلاف بین **فشار وج ورید کبدی و فشار آزاد ورید کبدی** است که با کاتتریزاسیون مستقیم اندازه‌گیری می‌شود. HVPG طبیعی **۳ تا 5mm/Hg** است. هیپرتانسیون پورت با **HVPG بیشتر از 5mm/Hg** تعریف می‌شود و عوارض مهم بالینی در مقادیر **بیشتر از 10mm/Hg** بوجود می‌آید.



**شکل ۲-۱۶.** اریتم پالمار

■ **اتیولوژی:** اگرچه **سیروز** مهم‌ترین علت هیپرتانسیون پورت است ولی هر اختلالی که موجب افزایش مقاومت در برابر جریان خون پورت از وریدهای پیش‌سینوزوئیدی، سینوزوئیدی یا بعدسینوزوئیدی می‌شود می‌تواند سبب هیپرتانسیون پورت شود.

■ **عواقب:** هیپرتانسیون پورت موجب تشکیل **عروق کلترال (جانبی) پورتوسیستمیک** می‌شود. مناطق شایع این عروق کلترال عبارتند از:

۱- Gastroesophageal Junction

۲- رتروپریتوئن

۳- رکتوم

۴- لیگامان Falciform کبد (عروق کلترال شکمی و دور نافی)

❗ **توجه:** مهم‌ترین عروق کلترال از نظر کلینیکی ارتباط بین **ورید پورت و ورید آزیگوس** است که منجر به **تشکیل واریس در فوندوس معده و مری** می‌شود.

## خونریزی از واریس

■ **تعریف:** واریس‌ها، وریدهای بزرگ غیرطبیعی می‌باشند که به طور شایع در Gastroesophageal Junction یا دیواره معده ایجاد می‌گردند. هنگامی که گرادیان فشار ورید پورت (HVPG) از ۱۰ mm/Hg بیشتر شود، واریس گاستروازوفاژیال ایجاد می‌شوند و هنگامی که گرادیان فشار پورت از ۱۲ mm/Hg بیشتر شود، خطر پارگی واریس‌ها وجود دارد (**شکل ۳-۱۶**).

❗ **توجه:** خونریزی بیشتر به علت **پارگی واریس‌های بزرگ مری** می‌باشد.

❗ **توجه:** در بین واریس‌های معده، **واریس‌های فوندوس**، بیشترین احتمال خونریزی را دارند و ممکن است حتی با گرادیان فشار پورت کمتر از ۱۲ mm/Hg دچار خونریزی شوند.

■ **تظاهرات بالینی:** خونریزی واریس معمولاً با **هماتمز بدون درد، ملنا یا هماتوشزی** که موجب **اختلال همودینامیک** می‌شود، تظاهر پیدا می‌کند. این علائم به دلیل **اختلال عملکرد کبد** در تولید **فاکتورهای انعقادی و ترومبوسیتوپنی** ناشی از **هیپراسپلنیسم** تشدید می‌شوند.

■ **درمان:** درمان واریس‌های معده ـ مری در ۳ بخش تقسیم می‌شوند:

۱- **پیشگیری اولیه:** پیشگیری از وقوع اولین خونریزی



**شکل ۳-۱۶.** واریس مری در آندوسکوپی

۲- **درمان خونریزی حاد واریس**

۳- **پیشگیری ثانویه:** پیشگیری از خونریزی مجدد

■ **پیشگیری اولیه:** اقدامات پیشگیری اولیه شامل موارد زیر است:

۱- اگر واریس بزرگ باشد از **$\beta$- بلوکرهای غیرانتخابی** مثل **پروپرانولول و نادولول** جهت پیشگیری استفاده می‌شود. **کارودیلول** یک $\beta$- بلوکر غیرانتخابی جدید است که ممکن است باعث بهبود پیشگیری از خونریزی واریس مری شود.

۲- در بیمارانی که مصرف $\beta$- بلوکرها در آنها کنتراندیکه است یا نمی‌توانند آن را تحمل کنند از **باندلیگاسیون آندوسکوپیک دوره‌ای (EBL)** استفاده می‌شود.

۳- پیگیری از نظر واریس مری به کمک آندوسکوپی با فاصله‌های زمانی زیر صورت می‌گیرد:

**الف)** در مبتلایان به سیروز جبران شده: **هر ۲ تا ۳ سال**

**ب)** در مبتلایان به سیروز جبران نشده: **هر ۱ تا ۲ سال**

**نکته‌ای بسیار مهم:** از **ایزوسورباید مونونیترات** نباید برای پیشگیری استفاده شود چرا که منجر به عوارض جانبی می‌شود.

■ **درمان خونریزی حاد از واریس:** ۵ تا ۱۵٪ بیماران مبتلا به واریس در سال دچار اولین خونریزی می‌شوند که بیشترین میزان مرگ‌ومیر (۱۵-۷٪) در **۶ هفته اول** رخ می‌دهد. اقدامات درمانی در این مرحله عبارتند از (**شکل ۴-۱۶**):

۱- Stable کردن بیمار (راه هوایی، تنفس و گردش خون)

۲- تزریق خون جهت ایجاد **هموگلوبین ۸-۷ gr/dl**

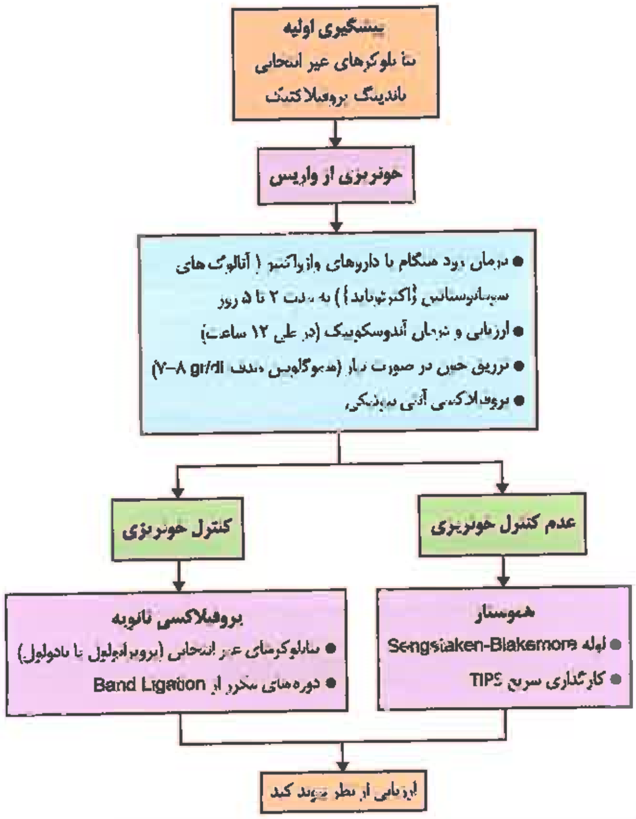
۳- درمان دارویی و آندوسکوپیک (**توأماً**) روش استاندارد کنترل خونریزی ناشی از واریس می‌باشد و نسبت به هر یک از درمان‌ها به تنهایی ارجح است.

**الف)** درمان دارویی شامل **اوکترئوتاید (آنالوگ سوماتوستاتین)** است. بهترین روش تجویز این دارو، **قبل از آندوسکوپی** می‌باشد.

**ب)** درمان آندوسکوپی شامل **Endoscopic Band Ligation (EBL)** یا **اسکلروتراپی** است؛ هردو است که EBL به دلیل عوارض کمتر ارجح است.

۴- در **خونریزی فعال واریسی** کارگذاری زودهنگام **شانت پورتوسیستمیک داخل کبدی از طریق ورید ژوگولار (TIPS)**، موجب بهبود Survival می‌شود. شایع‌ترین عارضه TIPS، **آنسفالوپاتی بعد از عمل** است. در بیمارانی که برای آنها TIPS تعبیه گردیده است باید جهت بررسی باز بودن شانت به صورت منظم «**سونوگرافی داپلر**» شوند.

۵- **آنتی‌بیوتیک وریدی** باید جهت پیشگیری عفونت در ابتدای درمان




**شکل ۴-۱۶.** درمان و پیشگیری از خونریزی واریس مری

آغاز گردد (**۱۰۰٪ امتحانی**). نکته‌ای همیشه مورد توجه طراحان سؤالات گوارش و کبد است؛ این نکته بسیار مهم می‌باشد که در درمان خونریزی ناشی از واریس یکی از اجزاء ثابت درمان، **تجویز آنتی‌بیوتیک وریدی** است.

**پیشگیری ثانویه:** جهت جلوگیری از خونریزی مجدد از ترکیب **β-بلوکرهای غیرانتخابی (پروپرانولول و نادولول) به همراه دوره‌های EBL** استفاده می‌شود (**شکل ۴-۱۶**).

**پیش‌آگهی:** میزان فراوانی و مرگ‌ومیر ناشی از واریس مری کاهش یافته است. با این وجود خونریزی ناشی از واریس کماکان **مرگ‌آور** بوده و خطر خونریزی مجدد ۶۰٪ است. اگر پیشگیری ثانویه انجام نشود، مرگ‌ومیر ۳۳٪ خواهد بود.

**مثال** آقای ۶۳ ساله‌ای با **خونریزی گوارشی فوقانی** مراجعه نموده است. در بررسی‌های اولیه مشخص می‌شود که وی **سیروتیک** است و **آسیت** نیز دارد. در CBC انجام شده، **هموگلوبین برابر با ۸/۵ gr/dl** می‌باشد. تمام اقدامات زیر در مورد ایشان صحیح است، بجز:

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])*

الف) تزریق یک واحد Packed Cell     ب) شروع اکتروتاید وریدی

ج) تجویز سفتریاکسون وریدی     د) انجام آندوسکوپی گوارش فوقانی

**توضیح:** چون هموگلوبین ۸/۵ است، لزومی به تزریق خون نمی‌باشد؛ چرا که هموگلوبین هدف در این بیماران ۸-۷ gr/dl است.

ب ج د

**مثال** آقای ۵۲ ساله سیگاری، با تشخیص **سیروز کریپتوژنیک** تحت آندوسکوپی قرار گرفته است. دو ردیف **واریس متوسط تا بزرگ** مشاهده شده است. سابقه خونریزی گوارشی نداشته و به دلیل **آسم و تنگی نفس** تحت درمان با اسپری **Salmetrol** است. کدام یک از موارد زیر برای پیشگیری از خونریزی توصیه می‌گردد؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) تجویز داروی پروپرانولول     ب) تجویز داروی نادولول

ج) باند لیگاسیون آندوسکوپیک     د) تزریق ماده اسکلروزان در واریس

الف ب د

**مثال** در کدام یک از خونریزی‌های گوارشی فوقانی **تجویز آنتی‌بیوتیک وریدی** ضروری است؟ *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) اروزیون معده     ب) واریس مری در سیروز

ج) سرطان معده در فوندوس     د) مالوری ویس

الف ج د

## آسیت

**تعریف:** به تجمع مایع در حفره پریتوئن، آسیت گفته می‌شود. سیروز شایع‌ترین علت آسیت است.

**تشخیص:** اگر حجم مایع آسیت کم باشد، معاینه فیزیکی حساسیت زیادی ندارد. برجستگی پهلوها، Shifting dullness، شواهد هیپرتانسیون پورت (وریدهای متسع روی دیواره شکم و کاپوت مدوزا) نشان‌دهنده افزایش واضح مایع می‌باشند.

- **سونوگرافی:** سونوگرافی **شکم** حساسیت و اختصاصیت خوبی داشته و برای **غربالگری** استفاده می‌شود.

- **پاراسنتز شکم:** هنگامی که مایع در شکم وجود دارد، پاراسنتز سریع‌ترین و مستقیم‌ترین روش تایید مایع در شکم و تشخیص علت اولیه می‌باشد. گرادیان آلبومین سرم ـ آسیت (SAAG) از رابطه زیر به دست می‌آید.

غلظت آلبومین مایع آسیت ـ غلظت آلبومین سرم = SAAG

**توجه:** اگر SAAG بالاتر از **۱/۱ gr/dl** باشد، علت آسیت **هیپرتانسیون پورت** می‌باشد.

**علائم بالینی:** بیماران معمولاً با افزایش سایز دور شکم، پرشدگی پهلوها و افزایش وزن با یا بدون ادم محیطی تظاهر پیدا می‌کنند. آسیت هنگامی از نظر بالینی قابل شناسایی است که تجمع مایع بیشتر از ۵۰۰ ml باشد.

**توجه:** **Shifting dullness (ماتیته متحرک در هنگام دق)**، حساس‌ترین نشانه بالینی آسیت است ولی باید تجمع مایع ۵۰۰ml باشد تا قابل اعتماد باشد.

**درمان:** درمان آسیت سیروتیک وابسته به علت آن می‌باشد. در بیماران با SAAG بالاتر از ۱/۱ gr/dl که نشان‌دهنده هیپرتانسیون پورت می‌باشد، معمولاً به **محدودیت نمک (کمتر از ۲ گرم در روز) و دیورتیک دفع‌کننده سدیم (Na⁺) از کلیه** پاسخ می‌دهند. تجویز **اسپیرونولاکتون** که یک دیورتیک آنتاگونیست آلدوسترون است به همراه یک دیورتیک قوس هنله مثل **فورسماید** در ۹۰٪ بیماران موثر می‌باشد (**شکل ۵-۱۶**).

**توجه:** هنگامی که **سدیم سرم کمتر از ۱۲۵mEq/L-۱۲۰** است، **محدودیت مصرف آب** به کار برده می‌شود.

**توجه:** دیورز باید به دقت مانیتور شود، زیرا درمان دیورتیکی شدید ممکن است موجب اختلالات الکترولیتی (مثل **هیپوکالمی و هیپوناترمی**) و **هیپوولمی** شود

## جدول ۳-۱۶. علل آسیت (۱۰۰٪ امتحانی)

| گرادیان آلبومین سرم- آسیت | |
| --- | --- |
| ▣ کمتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر | ▣ بیشتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر |
| ● کارسینوماتوز صفاقی | ● سیروز |
| ● سل پریتوئن | ● هپاتیت الکلی |
| ● بیماری پانکراس و مجاری صفراوی | ● احتقان مزمن کبد |
| ● سندرم نفروتیک | ● نارسایی قلب راست |
| | ● سندرم بود- کیاری |
| | ● پریکاردیت کنستریکتیو |
| | ● متاستازهای وسیع کبدی |
| | ● میگزدم |
| | ● آسیت Mixed |

که به وارد شدن آسیب به عملکرد کلیه و تشدید آنسفالوپاتی کبدی منجر می‌شود.

▣ **آسیت مقاوم (Refractory Ascites)**: در ۱۰٪ مبتلایان به سیروز مشاهده می‌شود. آسیت مقاوم به صورت زیر تعریف می‌شود: **آسیت شدیداً پایدار که در برابر درمان دیورتیک با بیشترین دوز (اسپیرونولاکتون ۴۰۰mg در روز و فوروسماید ۱۶۰mg در روز) مقاومت می‌کند و یا به صورت پیشرفت ازوتمی یا اختلالات الکترولیتی متعاقب درمان دیورتیکی با دوز کمتر از حداکثر.**

درمان این بیماران عبارتند از:

**۱- پاراسنتز مکرر حجم زیادی از آسیت و افزایش حجم کلوئیدها با تجویز آلبومین (تجویز ۶ تا ۸ گرم آلبومین به ازای هر لیتر مایع پاراسنتز شده)**

**۲- کارگذاری شانت TIPS**

۳- پیوند کبد

**توجه**: شانت‌های وریدی - صفاقی (Peritonevenous) معمولاً به کاربرده نمی‌شوند و فقط در بیمارانی که کاندید TIPS یا پیوند کبد نیستند به کار برده می‌شوند.

**مثال**: مرد ۶۰ ساله‌ای به دلیل آسیت جهت بررسی تشخیصی بستری شده است. در آزمایشات انجام شده:

AST= 50 — مایع آسیت Alb= 2.1

ALT= 75 — سرم همزمان Alb= 4.0

Alkaline Phosphatase= 300

سرم Total protein= 7.0

مایع آسیت Total protein= 3.0

**محتمل‌ترین علت آسیت وی کدام است؟**

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])*

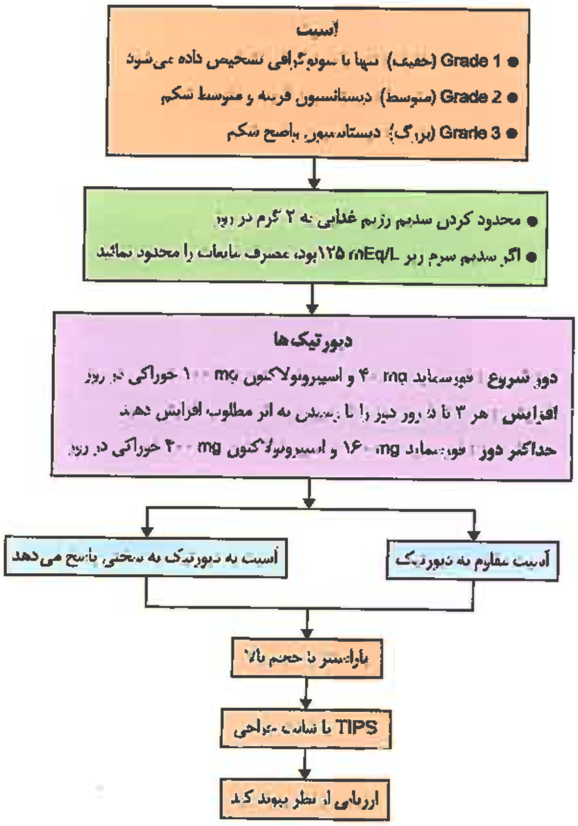
الف) پریکاردیت کنستریکتیو
ب) کارسینوماتوز صفاقی
ج) سل پریتوئن
د) سندرم نفروتیک

[redacted] ب ج د

**مثال**: در بیمار ۴۵ ساله‌ای که با تورم شکم مراجعه نموده است، در آزمایشات آلبومین سرم، ۲/۶ گرم در دسی‌لیتر، آلبومین آسیت، ۱/۸ گرم در دسی‌لیتر گزارش گردیده است. محتمل‌ترین تشخیص بیمار فوق کدام است؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ ـ قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])*

الف) سیروز کبدی
ب) سندرم نفروتیک
ج) نارسایی قلبی
د) متاستاز منتشر کبدی




شکل ۵-۱۶. درمان و Management آسیت در سیروز

**توضیح**: در این گونه سوالات ابتدا SAAG را از فرمول به دست می‌آوریم:

آلبومین مایع آسیت – آلبومین سرم = SAAG

$SAAG = ۲/۶ - ۱/۸ = ۰/۸$

سپس براساس جدول ۳-۱۶ و با توجه به اینکه SAAG کمتر از ۱/۱ یا بیشتر از ۱/۱ است به پاسخ می‌رسیم.

الف [redacted] ج د

**مثال**: در کدام یک از موارد زیر، آسیت با **گرادیان پایین** ایجاد می‌کند؟

*(پرانترنی شهریور ۹۵ ـ قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) آسیت ناشی از متاستاز وسیع کبدی
ب) آسیت قلبی
ج) آسیت با منشاء سیروز
د) آسیت پانکراسی

الف ب ج [redacted]

**مثال**: خانمی ۵۰ ساله با تورم شکم مراجعه کرده است. در آنالیز مایع آسیت وی یافته‌های زیر به دست آمده است: **آلبومین مایع ۱/۲ gr/dl (همزمان سرم ۳/۵ gr/dl)**، پروتئین مایع ۲/۲ gr/dl، کدام عبارت ذیل در مورد وی صحیح می‌باشد؟

*(ارتقاء داخلی دانشگاه اردبیل- تیر ۹۳)*

الف) ایشان به احتمال قوی مبتلا به هیپرتانسیون ورید پورت می‌باشد.
ب) خطر SBP در ایشان کم می‌باشد.
ج) مجاری سینوزوئیدال در ایشان طبیعی است.
د) سندرم نفروتیک برای ایشان مطرح است.

[redacted] ب ج د

**مثال:** کدام یک از موارد زیر صحیح می‌باشد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ دانشگاه آزاد اسلامی)*

الف) در سیروز SAAG کمتر از ۱/۱g/dL است.

ب) یکی از علل مستعد کننده آنسفالوپاتی کبدی اسیدوز متابولیک است.

ج) خونریزی از واریس مری بدون درد شکم است.

د) اثبات تشخیص SBP با کشت خون است.

الف ب د

**مثال:** بیماری به علت سیروز در اثر هپاتیت B، با آسیت Tense مراجعه کرده است. بیمار تحت درمان با ۴۰۰mg اسپیرونولاکتون و ۱۶۰mg فورسماید روزانه می‌باشد. در بررسی آزمایشگاهی:

**Urea= 45mg/dl, Cr= 1.3mg/dl, Na= 135mEq/L**

است. کدام درمان را در این مرحله پیشنهاد می‌کنید؟

*(دستیاری ـ بهمن ۸۸)*

الف) محدود کردن مایعات دریافتی

ب) اضافه کردن هیدروکلروتیازید به رژیم درمانی بیمار

ج) افزایش دوز اسپیرونولاکتون و فورسماید

د) پاراسنتز مکرر مایع آسیت

الف ب ج

**مثال:** آقای ۴۶ ساله با سابقه سرفه مزمن همراه با خلط، تب و عرق شبانه که درمان نشده است، اخیراً مبتلا به درد شکم و آسیت گردیده است. در عکس ریه در آپکس ریه راست Infiltration مشاهده می‌شود. کدام یک از نتایج آزمایشات زیر با احتمال بیشتر، مربوط به بیمار فوق می‌باشد؟

*(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])*

الف) Ascitic Fluid: Alb=1.1gr/dL, TP= 3gr/dL, WBC= 1000
PMN= 100, Serum Protein= 6gr/dL, ALB= 3.2gr/dL

ب) Ascitic Fluid: Alb=1.5gr/dL, TP= 3gr/dL, WBC= 200
PMN= 140, Serum Protein= 6gr/dL, ALB= 4gr/dL

ج) Ascitic Fluid: Alb=3.8gr/dL, TP= 4.5gr/dL, WBC= 1800
PMN= 250, Serum Protein= 6gr/dL, ALB= 4.5gr/dL

د) Ascitic Fluid: Alb=3.5gr/dL, TP= 4.5gr/dL, WBC= 1600
PMN= 1400, Serum Protein= 6gr/dL, ALB= 4gr/dL

**توضیح:** با شک به سل به گزینه‌ها توجه کنید:

گزینه الف) ۲/۱ = ۱/۱ ـ ۳/۲ = آلبومین آسیت ـ آلبومین سرم

گزینه ب) ۲/۵ = ۱/۵ ـ ۴ = آلبومین آسیت ـ آلبومین سرم

گزینه ج) ۰/۷ = ۳/۸ ـ ۴/۵ = آلبومین آسیت ـ آلبومین سرم

گزینه د) ۰/۵ = ۳/۵ ـ ۴ = آلبومین آسیت ـ آلبومین سرم

بنابراین جواب یا «ج» است یا «د». اما گزینه «د» صحیح نمی‌باشد چرا که تعداد PMN=۱۴۰۰ است. اگر بیشتر از ۲۵۰ لکوسیت PMN در مایع آسیت وجود داشته باشد، **پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی** به شدت مطرح می‌شود و توسط کشت مایع آسیت قطعی می‌شود.

الف ب د

**مثال:** بیماری با سابقه طولانی از کبد چرب، به علت تورم و بزرگی شکم مراجعه نموده است. در بررسی انجام شده، کبد سیروتیک و آسیت نیز گزارش شده است. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

**PT: 18 sec, INR: 2, BUN: 12mg/dl, Na: 132mEq/dL, K: 4mEq/dL,**

**Serum Alb:2.4mg/dl, Ascitic fluid Alb:0.6mg/dl**

ضمناً مارکرهای ویروسی منفی هستند. تمامی اقدامات زیر توصیه می‌شود، بجز:

*(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۶)*

الف) محدود کردن نمک خوراکی و تجویز دیورتیک

ب) آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی

ج) محدود کردن آب دریافتی

د) غربالگری با سونوگرافی از نظر سرطان کبد

الف ب د

## پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی (SBP)

**تعریف:** بیمار مبتلا به سیروز ممکن است بدون منبع مشخصی برای آلودگی دچار **عفونت مایع آسیت** شود که به آن **پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی** گفته می‌شود.

**ریسک فاکتورها:** مکانیسم عفونت مایع آسیت نامشخص است. عواملی مانند Bacterial Overgrowth، تغییر در تحرک روده و افزایش نفوذپذیری روده در ایجاد آن نقش دارند.

**اتیولوژی:** E-coli و سایر **آنتروباکتریاسه‌ها** مثل **کلبسیلا** شایع‌ترین ارگانیسم‌های عامل این بیماری هستند. گرم مثبت‌ها مثل استرپتوکوک (ویریدانس)، انتروکوک و سودوموناس نیز ممکن است یافت شوند. بی‌هوازی‌ها شایع نمی‌باشند.

**توجه:** به صورت تیپیک فقط یک ارگانیسم از مایع آسیت جدا می‌شود؛ اگر چند ارگانیسم در کشت مایع آسیت وجود داشته باشد، **پرفوراسیون روده** و سایر علل پریتونیت مطرح می‌گردد.

**علائم بالینی:** تب، درد شکمی و نشانه‌های تحریک پریتوئن تظاهرات بالینی اصلی هستند. غالباً عفونت از نظر بالینی **بدون علامت** است یا ممکن است خود را به شکل **تشدید آنسفالوپاتی کبدی، اسهال، ایلئوس یا نارسایی کلیه** نشان دهد.

**تشخیص:** در بیمار مبتلا به آسیت سیروتیک که از نظر بالینی رو به وخامت است باید جهت Rule out پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، **پاراسنتز تشخیصی** انجام شود. اگر بیشتر از **۲۵۰ Cells/mm³ لکوسیت PMN** در مایع آسیت وجود داشته باشد، پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی به شدت مطرح می‌شود. در این هنگام باید تا آماده شدن جواب کشت، **درمان تجربی آنتی‌بیوتیکی** آغاز شود.

**درمان:** بیماران معمولاً با **سفالوسپورین‌های نسل سوم** داخل وریدی مانند **سفوتاکسیم ۲ گرم هر ۸ ساعت** درمان می‌گردند. از **فلوروکینولون‌ها** هم به طور روتین استفاده می‌گردد به شرط آنکه بیمار در گذشته کینولون مصرف نکرده باشد و در شوک آشکار نباشد.

**آلبومین وریدی** در روز اول (۱/۵ gr/kg) و در روز سوم (۱ gr/kg) باید تجویز شود. آلبومین اختلال فانکشن کلیوی را کاهش داده و بقای کوتاه مدت را بالا می‌برد.

**توجه:** پاسخ به درمان طی **۷۲ ساعت** مشاهده می‌شود، درمان حداقل باید **۵ روز** ادامه یابد ولی می‌توان تا **۲ هفته** ادامه داد. در صورت تاخیر در بهبود باید مجدداً مایع آسیت بررسی شود **(پاراسنتز دوباره)**.

**پیشگیری:** چون میزان عود SBP بالاست (۷۰٪ در سال) و همچنین میزان مرگ‌ومیر بالا می‌باشد (۷۰-۵۰٪)، درمان پروفیلاکتیک درازمدت جهت کاهش میزان عود اندیکاسیون دارد. پروفیلاکسی کوتاه‌مدت برای بیمارانی به

کار می‌رود که سیروز و آسیت دارند و به علت خونریزی گوارشی فوقانی بستری گردیده‌اند.

● **داروهای پروفیلاکتیک:** داروهای پروفیلاکتیک شایع عبارتند از:

**۱- فلوروکینولون‌ها:** سیپروفلوکساسین ۷۵۰mg در هفته، نورفلوکساسین ۴۰۰mg در روز

**۲- تری‌متوپریم - سولفومتوکسازول:** یک قرص Double - Strength در روز

**توجه:** پروفیلاکسی طولانی مدت با آنتی‌بیوتیک شانس عفونت با **باکتری‌های مقاوم تولیدکننده بتالاکتاماز (ESBL) یا استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)** را بالا می‌برد.

**مثال** بیماری مبتلا به سیروز و آسیت ناشی از HBV تحت درمان با اسپیرونولاکتون و فورسماید به علت تشدید علائم به اورژانس آورده شده است و آنسفالوپاتی نیز دارد. آزمایشات به شرح زیر است:

**Total bilirubin: 2.3mg/dl, direct bilirubin: 2mg/dl**

**PT: 20 second, INR: 1.8, Na: 135meq/L, K: 3.5meq/L**

**کدام اقدام را در این مرحله توصیه می‌کنید؟** *(پرانترنی - شهریور ۸۹)*

الف) آسپیراسیون مایع آسیت جهت کشت و شمارش سلول

ب) تجویز Fresh Frozen Plasma

ج) افزایش دوز اسپیرونولاکتون و فورسماید

د) محدود کردن مایعات خوراکی

**مثال** آقای ۵۴ ساله با سابقه سیروز ناشی از هپاتیت C به دلیل تشدید آسیت مراجعه کرده است، در آنالیز مایع آسیت:

**PMN:45%, Alb: 1gr/dl, WBC: 1000mm³, Protein: 1.8**

دو روز بعد در کشت مایع آسیت استافیلوکوک اورئوس، کلبسیلا پنومونیه و Ecoli رشد می‌کند، محتمل‌ترین تشخیص چیست؟

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش و کبد - بهمن ۹۲)*

الف) SBP

ب) پرفوراسیون روده

ج) نمونه‌برداری از روده

د) آلودگی با فلور پوستی

**مثال** برای جلوگیری از عود پریتونیت خودبه‌خودی در بیماران سیروتیک چه دارویی پیشنهاد می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی - تیر ۹۳)*

الف) سفالکسین

ب) نافسیلین

ج) نورفلوکساسین

د) متی‌سیلین

**مثال** مردی ۶۰ ساله‌ای با سابقه سیروز کبدی و آسیت به علت ابتلا به هپاتیت C، دچار درد شکم، تب، تهوع و استفراغ از دو روز پیش شده است. محتمل‌ترین تشخیص شما کدام است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])*

الف) خونریزی داخل شکمی

ب) سندرم هپاتورنال

ج) زخم پپتیک

د) پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی

**مثال** آقای ۶۲ ساله‌ای Case شناخته شده سیروز و آسیت ناشی از آن، با تب، درد شکم و تندرنس شکمی مراجعه نموده است. در پاراسنتز مایع آسیت WBC=700 و PMN=60٪ است. جهت درمان وی علاوه بر تجویز آنتی‌بیوتیک مناسب تجویز کدام را توصیه می‌نمایید؟

*(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])*

الف) اسپیرونولاکتون

ب) آلبومین

ج) هیدروکلروتیازید

د) فورسماید

## سندرم هپاتورنال (HRS)

**تعریف:** یک نارسایی فانکشنال کلیه که در حضور اختلال کارکرد تولیدی کبد و آسیت رخ می‌دهد.

**مکانیسم:** ۳ مکانیسم ایجاد اختلال فانکشن کلیه عبارتند از:

۱- دیلاتاسیون شریان‌های احشایی (Splanchnic)

۲- انقباض شریان کلیوی

۳- اختلال فانکشن قلب

**علائم بالینی:** مبتلایان به سندرم هپاتورنال غالباً **آسیت پیشرفته** و همچنین سایر علائم **سیروز** را دارند ولیکن به غیر از این موارد **بی‌علامت** هستند. بعضی از بیماران **با کاهش برون‌ده ادراری** یا **نشانه‌های آنسفالوپاتی** تظاهر پیدا می‌کنند.

**تشخیص:** هیچ تست آزمایشگاهی و تصویربرداری منفردی جهت تشخیص سندرم هپاتورنال وجود ندارد. احتمال ۵ ساله ایجاد سندرم هپاتورنال در مبتلایان به آسیت و سیروز ۴۰٪ است و این سندرم در ۳۰٪ بیمارانی که با پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی بستری می‌گردند، رخ می‌دهد.

● **معیارهای تشخیصی سندرم هپاتورنال:** این معیارهای عبارتند از:

۱- سیروز همراه با آسیت

۲- کراتی‌نین سرم بیشتر از ۱/۵ mg/dl

۳- عدم بهبود سطح کراتی‌نین (به کمتر یا مساوی ۱/۵mg/dl) بعد از حداقل ۲ روز قطع داروی دیورتیک و افزایش حجم توسط آلبومین (۱gr/kg در روز تا حداکثر ۱۰۰ گرم در روز)

۴- فقدان شوک

۵- عدم مصرف فعلی یا اخیر داروهای نفروتوکسیک

۶- فقدان بیماری پارانشیم کلیه که با پروتئین اوری بیشتر از ۵۰۰mg در روز، میکروهماچوری (بیشتر از ۵۰RBC/hpf) و یافته‌های سونوگرافی غیرطبیعی کلیه مشخص می‌گردد.

**انواع:** سندرم هپاتورنال دو نوع دارد:

**۱- Type I:** با بدتر شدن سریع فانکشن کلیه به همراه ۲ برابر شدن میزان کراتی‌نین اولیه به بیشتر از ۲/۵mg/dl طی ۲ هفته یا کمتر مشخص می‌گردد.

**۲- Type II:** نارسایی کلیه متوسط بوده و به آهستگی پیشرفت می‌کند.

**نمای بافت‌شناسی کلیه:** کلیه‌ها از نظر بافت‌شناسی **طبیعی** بوده و در صورت بهبود فانکشن کبد (مثل پیوند کبد) قادر هستند فعالیت **طبیعی** خود را مجدداً آغاز نمایند. **انقباض شدید عروق کورتکس کلیه در آنژیوگرافی** تایید گردیده است و اگر پیوند کلیه به افراد غیرسیروتیک انجام شود این تنگی‌ها مرتفع می‌گردند.

**درمان و پیش‌آگهی:** **میزان مورتالیتی در سندرم هپاتورنال بالا است**، لذا پیشگیری مهم می‌باشد. در تمام مبتلایان به سیروز باید از داروهای مستعدکننده **(دیورتیک‌ها، لاکتولوز، NSAID و مهارکننده‌های ACE)** اجتناب شود.

۱- بیماران می‌بایست سریعاً از لحاظ هر علامتی از پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی تشخیص داده شده و درمان شوند؛ و **کلوئید (آلبومین)** در صورت بالارفتن میزان کراتی‌نین تجویز شود.

۲- پروفیلاکسی اولیه و ثانویه جهت پیشگیری از **خونریزی واریس‌ها** باید صورت پذیرد.

۳- داروهایی مثل **ترلی‌پرسین (آنالوگ رسپتور V1 وازوپرسین)** در ترکیب **با آلبومین** ممکن است در درمان Type I مفید باشند. همچنین به کارگیری **ترکیب اکترئوتاید و میدودرین (آگونیست $\alpha$ آدرنرژیک) و آلبومین داخل وریدی** تحت بررسی است.

۴- در Type II، استفاده از **TIPS** موثر بوده است. تنها عارضه **TIPS**، بدتر شدن فانکشن کبدی در سیروز جبران نشده است.

۵- تنها درمانی که فرآیند سندرم هپاتورنال را معکوس می‌کند، **پیوند کبد** است و تنها درمان پذیرفته شده است.

**مثال:** تمام عوامل زیر می‌توانند **زمینه‌ساز سندرم هپاتورنال** گردند، بجز:
*(پرانترنی ـ اسفند ۸۷)*

الف) داروهای NSAID
ب) دهیدراتاسیون ناشی از لاکتولوز
ج) تجویز دیورتیک
د) تجویز آلبومین وریدی

الف ب ج [redacted]

**مثال:** آقای ۵۷ ساله مبتلا به سیروز کبدی از ۷ سال پیش با **آسیت نسبتاً حجیم، تب و تندرنس خفیف شکمی** مراجعه و با تشخیص **SBP** تحت درمان قرار می‌گیرد. در طی درمان دچار **افزایش کراتی‌نین از ۰/۸ به ۲/۱mg/dl** می‌گردد که با **هیدراسیون بهبود نمی‌یابد**. برای درمان این بیمار کدام یک از گزینه‌های زیر مناسب نمی‌باشد؟
*(ارتقاء داخلی دانشگاه مشهد ـ مرداد ۹۴)*

الف) میدودرین
ب) اکتروئوتاید
ج) دوپامین
د) آلبومین

الف ب [redacted] د

**مثال:** خانم ۶۰ ساله مورد سیروز کبدی پیشرفته در زمینه هپاتیت اتوایمیون با **آسیت فراوان** و **افزایش کراتی‌نین** در طی هفته اخیر همراه با **درد شکم** بستری می‌گردد. تجویز کدام یک از داروهای ذیل در نامبرده باعث **تشدید وضعیت بالینی** وی خواهد شد؟ *(پرانترنی اسفند ۹۵ ـ قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])*

الف) میدودرین
ب) آلبومین
ج) مهارکننده ACE
د) ترلی‌پرسین

الف ب [redacted] د



## آنسفالوپاتی کبدی

**تعریف:** آنسفالوپاتی کبدی یک نوع سندرم عصبی ـ روانی کمپلکس و برگشت‌پذیر می‌باشد که در مبتلایان به **بیماری مزمن کبدی، هیپرتانسیون پورت و شانت پورتوسیستمیک** ایجاد می‌شود؛ همچنین ممکن است در بیماران **با نارسایی حاد کبدی** رخ دهد **(جدول ۴-۱۶)**.

**اپیدمیولوژی:** در ۴۵-۳۰٪ مبتلایان به سیروز رخ می‌دهد.

**فیزیوپاتولوژی:** پاتوژنز آنسفالوپاتی کبدی، مولتی فاکتوریل می‌باشد و عوامل زیر در ایجاد آن نقش دارند.

۱- حذف ناکافی مواد نوروتوکسیک آندوژن توسط کبد

۲- تغییر در نفوذپذیری Blood-Brain Barrier

۳- انتقال عصبی غیرطبیعی

سطح آمونیاک خون بالا می‌رود. همچنین **تون سیستم نوروترانسمیتری GABAA/بنزودیازپین‌ها** افزایش می‌یابد. **کاهش روی، افزایش سروتونین، رسوب منگنز و افزایش رسپتور H1** هم دیده شده است.

**علائم بالینی:** علائم بالینی آنسفالوپاتی کبدی شامل اختلالات **عملکردهای عالی عصبی** (اختلالات هوشی، شخصیتی، دمانس، ناتوانی در کپی‌کردن شکل‌های ساده [آپراکسی ساختمانی] و اختلالات هوشیاری)، **اختلالات عملکرد نوروماسکولر** (آستریکسی، هیپررفلکسی، میوکلونوس) و در موارد نادری شامل **سندرم شبه‌پارکینسون و پاراپلژی پیشرونده** هستند **(شکل ۶-۱۶)**.

**نکته:** یکی از زودرس‌ترین تظاهرات بیماری، **تغییر در سیکل طبیعی خواب ـ بیداری** بیمار است.

**تشخیص:** هیچ تست آزمایشگاهی یا تصویربرداری برای تشخیص اختصاصی آنسفالوپاتی کبدی وجود ندارد. این اختلال بیشتر یک سندرم بالینی است.

**توجه:** **آمونیاک خون** مورد سنجش قرار می‌گیرد ولی افزایش آن برای تشخیص آنسفالوپاتی کبدی نه حساس و نه اختصاصی می‌باشد.

**تشخیص افتراقی:** هر بیمار مبتلا به سیروز که دچار تغییر هوشیاری شود باید **هیپوگلیسمی، هماتوم ساب دورال، مننژیت و مسمومیت دارویی** هم در نظر گرفته شود.

**تقسیم‌بندی آنسفالوپاتی کبدی:** ۳ نوع آنسفالوپاتی کبدی وجود دارند که عبارتند از:

۱- **نوع A (حاد)**: با نارسایی حاد کبدی ارتباط دارد.

۲- **نوع B (ByPass)**: با شانت پورتوسیستمیک در غیاب بیماری کبدی مرتبط است.

۳- **نوع C (سیروتیک)**: در بیماران سیروزی اتفاق می‌افتد.

**درمان:** اقدامات درمانی در آنسفالوپاتی کبدی به قرار زیر هستند:

۱- **شناسایی و رفع عوامل زمینه‌ساز**، کاهش تولید ترکیبات نیتروژن‌دار و جلوگیری از جذب آمونیاک

۲- تجویز **لاکتولوز** بخش اصلی درمان آنسفالوپاتی کبدی است. لاکتولوز جذب آمونیاک را در روده کاهش می‌دهد. معمولاً درمان با لاکتولوز به طوری تنظیم می‌شود که **بیمار ۲ تا ۳ بار در روز مدفوع نرم دفع کند**.

۳- در بیمارانی که لاکتولوز را تحمل نمی‌کنند و یا به آن پاسخ نمی‌دهند از آنتی‌بیوتیک غیرقابل جذب **ریفاکسیمین** استفاده می‌شود. ریفاکسیمین با دوز ۵۵۰mg دو بار در روز و به شکل خوراکی به کار برده می‌شود. این دارو عارضه جانبی ندارد ولی مهم‌ترین ایراد آن گرانقیمت بودن آن است.

**نکته‌ای بسیار مهم:** محدودیت پروتئین رژیم غذایی فایده قابل ملاحظه‌ای ندارد. **محدودیت کوتاه مدت پروتئین** ممکن است در مبتلایان به آنسفالوپاتی شدید به کار گرفته شود ولی **محدودیت درازمدت موجب وخامت سوء تغذیه می‌شود**. همچنین درمان با فرمول‌های غنی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار در بهبود آنسفالوپاتی و مورتالیتی هیچ سودی ندارد.

**مثال:** بیماری با سیروز در زمینه هپاتیت C، با **تغییر سطح هوشیاری** و **خواب‌آلودگی** به اورژانس آورده شده است. تب و لرز نداشته است. سابقه خونریزی گوارشی ندارد. در معاینه **خواب‌آلود** بوده و **Asterixis** داشته و در شکم **آسیت** وجود دارد. تمامی اقدامات زیر در این مرحله ضروری است، بجز:
*(پرانترنی ـ شهریور ۹۱)*

**جدول ۳-۱۶. عوامل زمینه‌ساز آنسفالوپاتی کبدی (۱۰۰٪ امتحانی)**

- خونریزی گوارشی
- افزایش پروتئین غذا
- یبوست
- عفونت
- داروهای سرکوب‌کننده CNS (بنزودیازپین، Opiates و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای)
- اختلال در عملکرد کلیه
- هیپوکالمی غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- آلکالوز غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- ازوتمی غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها
- هیپوولمی غالباً به دلیل مصرف دیورتیک‌ها

الف) پاراسنتز مایع آسیت و بررسی از نظر سلول و کشت مایع

ب) انجام آزمایش قند خون، Cr، BUN و الکترولیت‌های سرم

ج) CT-Scan شکم و لگن

د) بررسی از نظر Drug overdosage

**مثال:** بیماری با سابقه سیروز کبدی که تنها زندگی می‌کرده است توسط همسایگان با خواب‌آلودگی به اورژانس آورده شده است. به علت شرایط بیمار اطلاع بیشتری از بیماری وی در دسترس نیست. در معاینه خواب‌آلوده است. آسیت مختصر دارد ولی ایکتر ندارد و Asterixis مثبت است. تمام اقدامات زیر در این مرحله ضروری است، بجز: *(دستیاری ـ اردیبهشت ۹۲)*

الف) سنجش الکترولیت‌ها و قند خون

ب) بررسی از نظر Drug overdose

ج) بررسی از نظر Subdural hematoma

د) سنجش سطح خونی آمونیاک

**توضیح:** آمونیاک نقش مهمی در ایجاد آنسفالوپاتی کبدی دارد؛ اما میزان آمونیاک وریدی ارتباط ناچیزی با وجود یا درجه آنسفالوپاتی دارد.

**مثال:** بیمار آقای ۵۰ ساله مورد سیروز از حدود دو سال قبل، که از شب گذشته دچار خواب‌آلودگی شده و به اورژانس آورده شده است. بیمار با صدازدن چشم‌ها را باز می‌کند ولی هوشیار و اورینته نیست، معاینه قلب و ریه نرمال است، معاینه شکم آسیت دارد، علائم فوکال عصبی ندارد. کدام یک از موارد زیر عامل مستعد کننده برای وضعیت فعلی بیمار است؟

*(پرانترنی اسفند ۹۴ ـ قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])*

الف) هیپوکالمی

ب) مصرف آنتی‌بیوتیک

ج) مصرف مکمل روی

د) هیپوکلسمی

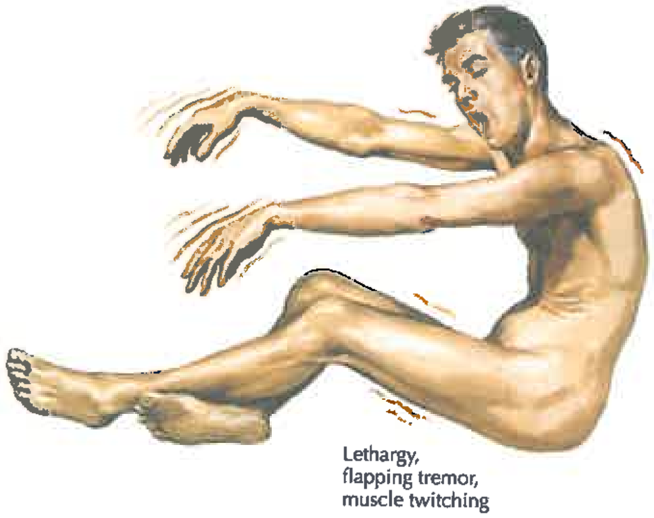
**توضیح:** با توجه به جدول ۳-۱۶

**مثال:** بیمار مرد ۴۵ ساله‌ای که دچار سیروز کبدی است، از شب قبل دچار هذیان‌گویی گردیده است. تمام اقدامات زیر توصیه می‌شود، بجز:

*(ارتقاء داخلی تیر ۹۵ ـ دانشگاه اصفهان)*

الف) اصلاح الکترولیت‌ها

ب) مصرف لاکتولوز




**شکل ۶-۱۶. آستریکسی (Flapping Tremor)**

ج) رژیم کم‌پروتئین

د) مصرف ریفاکسیمین

## اثرات سیروز بر روی ریه

اثرات سیروز بر روی گردش خون ریوی به دو شکل است:

۱- سندرم هپاتوپولمونری (HPS)

۲- هیپرتانسیون پورتوپولمونری

### سندرم هپاتوپولمونری (HPS)

**تعریف:** سندرم هپاتوپولمونری در ۵ تا ۳۰٪ از مبتلایان به سیروز مشاهده می‌شود و با اختلالات تبادل گاز **(افزایش گرادیان شریانی ـ آلوئولی و هیپوکسمی)** که نتیجه **دیلاتاسیون عروق داخل ریوی** است، مشخص می‌گردد. غالباً این شانت عملکردی داخل ریوی چپ به راست با تجویز **اکسیژن ۱۰۰٪** بهبود پیدا می‌کند **(۱۰۰٪ امتحانی)**.

**علائم بالینی:** علائم بالینی از **اختلالات Subclinical** درتبادل گاز تا **هیپوکسمی شدید** که به **تنگی نفس شدید** منجر می‌گردد، متغیر است. تنگی نفس در این بیماران در حالت ایستاده بدتر **(اورتوداکسی)** و با دراز کشیدن بهبود پیدا می‌کند **(پلاتی‌پنه)**.

**تشخیص:** این سندرم با شک بالینی قوی، افزایش گرادیان اکسیژن آلوئولی ـ شریانی در هوای اتاق با یا بدون هیپوکسمی تشخیص داده می‌شود. این گرادیان با بررسی **ABG** محاسبه می‌شود. اگر Pao2 بیشتر از ۸۰ mm/Hg باشد نوع **خفیف** و اگر زیر ۵۰ mm/Hg باشد نوع **شدید** در نظر گرفته می‌شود.

**نکته‌ای بسیار مهم:** شانت درون ریوی به کمک **اکوکاردیوگرافی باکنتراست (اکوکاردیوگرافی با سالین)** تشخیص داده می‌شود. در این روش **حباب‌های کوچک در حفرات چپ قلب** دیده می‌شود.

**جدول ۵-۱۶. Staging بالینی آنسفالوپاتی کبدی براساس کرایتریاهای West Haven و طبقه‌بندی Sonic**

| West Haven Criteria | | | | Sonic | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Grade | عملکرد هوشی | عملکرد نوروماسکولار | طبقه‌بندی | وضعیت منتال | تست‌های اختصاصی | آستریکسی |
| صفر | طبیعی | طبیعی | بدون اختلال | مختل نشده | نرمال | ندارد |
| Minimal | یافته‌های طبیعی در معاینه، تغییرات غیرمحسوس در کار یا رانندگی | اختلالات خفیف در درک بینایی یا تست‌های روانی یا تست اعداد | آنسفالوپاتی خفیف | مختل نشده | غیرطبیعی | ندارد |
| ۱ | تغییر شخصیت، اختلال در توجه، تحریک‌پذیری، افسردگی | ترمور و عدم هماهنگی در حرکات | | | | |
| ۲ | تغییر در سیکل خواب - بیداری، لتارژی، تغییر در رفتار و خلق، اختلال عملکرد شناختی | آستریکسی، راه رفتن آتاکسیک، اختلال در تکلم (آهسته و بریده بریده) | آنسفالوپاتی آشکار | مختل | غیرطبیعی | دارد (در فقدان کوما) |
| ۳ | تغییر سطح هوشیاری (خواب‌آلودگی)، کنفوزیون، دیس‌اوریینتاسیون، آمنزی | رژیدیتی عضلانی، نیستاگموس کلیونوس، علامت بابنسکی، هیپررفلکسی | | | | |
| ۴ | استوپور و کوما | رفلکس اکولوسفالیک، فقدان واکنش به محرک‌های ناخوشایند | | | | |

▣ **غربالگری و درمان:** به کمک **پالس اکسیمتری** غربالگری صورت می‌گیرد. در این بیماران اشباع اکسیژن در هوای اتاق کمتر از ۹۶٪ است. تنها روش درمانی در این بیماران **پیوند کبد** است.

**مثال: عملی‌ترین روش تشخیص سندرم هپاتوپولمونری در بیماران مبتلا به سیروز کبدی کدام یک از موارد زیر است؟**

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش - بهمن ۸۸)*

الف) اکوکاردیوگرافی با کنتراست سالین

ب) آنالیز گازهای خونی (ABG)

ج) Pulmonary Function Test

د) معاینه بالینی

ب ج د

## هیپرتانسیون پورتوپولمونری (PoPH)

▣ **تعریف:** به وجود هیپرتانسیون شریان پولمونری در حضور هیپرتانسیون پورت گفته می‌شود.

▣ **علائم بالینی:** تنگی نفس در فعالیت شایع‌ترین علامت است، اگرچه بسیاری از بیماران بی‌علامت هستند.

▣ **تشخیص:** تشخیص PoPH براساس **کاتتریزاسیون قلب راست** می‌باشد. میزان‌های تشخیصی در کاتتریزاسیون عبارتند از:

۱- فشار متوسط شریان ریوی در حال استراحت بیشتر از ۲۵ mm/Hg و بیشتر از ۳۰ mm/Hg در هنگام فعالیت

۲- فشار Wedge مویرگی ریوی کمتر از ۱۵ mm/Hg

۳- مقاومت عروق ریوی بیشتر از ۲۴۰ دین

▣ **طبقه‌بندی:** PoPH براساس **متوسط فشار ریوی** به انواع زیر تقسیم می‌شود:

۱- **Mild:** بیشتر از ۳۵-۲۵ mm/Hg

۲- **Moderate:** ۵۰-۳۵ mm/Hg

۳- **Sever:** بیشتر از ۵۰ mm/Hg

❗ **توجه:** بیماران مبتلا به نوع Mild خطری از نظر انجام جراحی ندارند، در نوع Moderate، خطر جراحی بالا بوده و قبل از پیوند باید با درمان دارویی Manage شوند. در نوع Sever انجام عمل جراحی کنتراندیکه می‌شود.

▣ **درمان:** علاوه بر درمان علامتی (**اکسیژن** برای تنگی نفس و **دیورتیک** برای افزایش حجم) از وازودیلاتورهای وریدی (**پروستاسیکلین**) و داروهای خوراکی مثل **مهارکننده‌های فسفودی استراز و آنتاگونیست رسپتور آندوتلین** استفاده می‌شود. اگر PoPH متوسط به درمان جواب دهد، **پیوند کبد** باید درنظر گرفته شود. در PoPH نوع شدید، **پیوند کبد** کنتراندیکه است.

## کارسینوم سلول کبدی (هپاتوسلولر)

▣ **اپیدمیولوژی:** کانسر کبد در **مردان** شایع‌تر است به طوری که پنجمین سرطان شایع در مردان و هفتمین سرطان شایع در زنان می‌باشد. کارسینوم سلول کبدی (HCC) شایع‌ترین کانسر کبد می‌باشد.

▣ **اتیولوژی:** HCC اغلب به علت **سیروز کبدی** است و رابطه مستقیمی با **هپاتیت مزمن ویروسی** دارد. در مناطق با شیوع بالا، واکسیناسیون جهت پیشگیری از **هپاتیت B**، شیوع این بیماری را کم کرده است. رابطه HCC با سایر علل سیروز (**هماکروماتوز، الکل، عفونت با هپاتیت C**) به خوبی معلوم نشده است.

▣ **تشخیص:** اگر علائم بالینی و یافته‌های رادیوگرافی وجود داشته باشند؛ به ویژه هنگامی که سطح سرمی **α-FP** بالا باشد، **برای تائید تشخیص به نمونه بافتی احتیاج نیست**. ولی در بعضی از موارد **نمونه بافتی (بیوپسی)** اندیکاسیون دارد.

**جدول ۶-۱۶. کارسینوم هپاتوسلولر**

▣ **همراهی**
- عفونت مزمن هپاتیت B
- عفونت مزمن هپاتیت C
- هموکروماتوز (همراه با سیروز)
- سیروز (الکلی، کریپتوژنیک)
- خوردن آفلاتوکسین، مواجهه با تورتراست
- کمبود α1-آنتی‌تریپسین
- مصرف آندروژن‌ها

▣ **علائم بالینی شایع**
- درد شکم
- تودهٔ شکمی
- کاهش وزن
- اختلال فانکشنال کبدی

▣ **علائم غیرشایع**
- آسیت خونی
- آمبولی تومور به ریه
- زردی
- انسداد ورید کبدی یا ورید پورت
- عوارض متابولیک
  - اریتروسیتوز، هیپرکلسمی، هیپرکلسترولمی
  - هیپوگلیسمی، ژنیکوماستی، Feminization
  - پورفیری اکتسابی

▣ **تظاهرات بالینی ـ آزمایشگاهی**
- وجود بروئی یا Friction rub در کبد
- سطح آلفا-فیتوپروتئین سرم بیشتر از ۴۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر

▣ **غربالگری:** بـه کمک مطالعـات تصویربـرداری (سـونوگرافی) صورت می‌گیرد.

▣ **درمان:** بیماران مبتلا به سـیروز کاملاً جبران شـده ممکن است تحت **رزکسـیون جراحی یا پیوند کبد** قرار گیرند. درمواردی کـه امکان جراحی وجود ندارد، استفاده از داروی **Sorafenib** موجب افزایش Survival می‌گردد.

▣ **پیش‌آگهی:** در موارد زیر پیش‌آگهی ضعیف اسـت و میزان Survival ۵ سـاله، ۵ تا ۶٪ اسـت: ۱- **بیماری منتشـر**، ۲- **مولتی فوکال (چند کانونی)** ۳- **تومورهایی که تهاجم عروقی دارند.**

**توجه:** با توجه به پیش‌آگهی نامناسب سرطان کبد، تاکید بر **پیشگیری از هپاتیت ویروسـی و غربالگری به کمک سونوگرافی در افراد High Risk** (مثل **بیماران سیروتیک**) مهم می‌باشد.

**مثال:** **بیمار ۵۵ سـاله** ناقل سـالم ویروس هپاتیت B از پانزده سـال قبل جهت **پیگیری** مراجعه نموده اسـت. معاینه فیزیکی در حد طبیعی اسـت. کدام یک از بررسی‌ها را توصیه می‌کنید؟ *(ارتقاء داخلی ـ تیر ۷۸)*

الف) تست‌های روتین کبدی، سونوگرافی، آلفافیتوپروتئین

ب) تست های روتین کبدی، CT-Scan کبد

ج) آلفافیتوپروتئین، CT-Scan، تست‌های روتین کبدی

د) تست‌های روتین کبدی، سونوگرافی کبد

الف ب ج د

**جدول ۷-۱۶. مشـخصات کارسـینوم هپاتوسـلولر در مطالعات رادیولوژیک**

▣ **سونوگرافی**
- ضایعه فضاگیر با اکوژنیسیته متغیر ولی معمولاً هیپواکو می‌باشد

▣ **Dynamic Computed Tomography**
- **فاز شریانی:** تومور به سرعت Enhance می‌شود
- **فاز وریدی:** تومور نسبت به پارانشیم کبد سریعاً de-Enhance می‌شود

▣ **MRI**
- **تصاویر T1-Weighted:** Hypointense
- **تصاویر TV2-Weighted:** Hyperintense
- پس از تجویز گادولینیم، Intensity تومور افزایش پیدا می‌کند

## بیماری‌های عروقی کبد

### ترومبوز ورید پورت

▣ **اتیولوژی:** متعاقب **ترومای شـکم، عفونت وریـد نافی، Spesis نوزادی و بیماری‌های التهابی داخل شکمی (پانکراتیت)، وضعیت‌های انعقادپذیری بیش از اندازه** و یا در همراهی با سیروز ایجاد می‌شود.

**بیماری‌هـای میلوپرولیفراتیـو از جملـه پلی‌سیسـتمی ورا و ترومبوسـیتوز اسنشـیال** ازعلـل مهـم ترومبـوز وریـد پـورت (PVT) می‌باشـند. عامـل ۶۵-۲۵٪ مبتلایان به ترومبوز در وریدهای احشایی در نبود سیروز، **بیماری‌های میلوپرولیفراتیو** هسـتند. **موتاسیون در JAK2** یک مارکر مهم برای بیماری‌های میلوپرولیفراتیو است و اغلب در بیماران مبتلا به ترومبوز ورید پورت مورد بررسی قرار می‌گیرد.

▣ **تشخیص:** آنژیوگرافی تشخیص را قطعی می‌نماید.

▣ **درمان:** در ترومبوز حاد ورید پورت می‌توان از درمان **ترومبولیز** اسـتفاده کرد. ولـی درمان آنتی‌کوآگولان با **وارفارین** اسـاس درمان اسـت. طول مدت درمان **۶-۳ ماه** اسـت. برای پیشگیری از ایجاد ترومبوز ورید پورت در مبتلایان به سیروز می‌توان **انوکساپارین پروفیلاکتیک** تجویز نمود.

● **درمـان خونریزی واریسـی:** اگر خونریزی واریسـی رخ دهد به کمک **آندوسـکوپی** درمان می‌شـود. در خونریزی واریسی، **پروفیلاکسـی با β-بلوکر توصیه نمی‌گردد** زیرا ممکن اسـت فشـار پورت را کم کرده و ترومبوز را گسترش دهد. اگر درمان آندوسـکوپیک با شکست روبرو شود درمان جراحی با **کارگذاری شانت پورتوسیستمیک** اندیکاسیون دارد ولی این کار مشکل می‌باشد.

### سندرم بودکیاری

▣ **تعریف:** انسداد وریدهای ماژور کبد یا ورید اجوف تحتانی (IVC) به ویژه در سگمان‌های داخل کبدی و فوق‌کبدی موجب سندرم بودکیاری می‌گردند.

▣ **اتیولوژی:** علل سندرم بودکیاری عبارتند از:

۱- **بیماری‌هـای هماتولوژیک:** پلی‌سـیتمی ورا، هموگلوبین اوری حمله‌ای شبانه، ترومبوسیتوز اسنشیال، بیماری‌های میلوپرولیفراتیو.

۲- **حاملگی و مصرف OCP**

۳- **تومورها:** به خصوص کارسینوم هپاتوسلولر

**۴- وضعیت‌های افزایش انعقادپذیری:** موتاسیون در فاکتور V لیدن، کمبود پروتئین‌های C و S

**۵- ترومای شکمی**

**۶- پرده‌های مادرزادی ورید اجوف**

**▣ تظاهرات بالینی:** نوع حاد به شکل **درد شکمی ربع فوقانی راست، هپاتومگالی، آسیت و ایکتر** تظاهر می‌یابد در صورتی که انواع تحت حاد یا مزمن با **هیپرتانسیون پورت** ظاهر می‌شوند.

**▣ یافته‌های آزمایشگاهی:** افزایش بیلی‌روبین سرم و ترانس‌آمینازها ممکن است **خفیف** باشد، ولیکن فانکشن کبد غالباً **ضعیف** است و با **هیپوآلبومینمی شدید و کوآگولوپاتی** همراه است.

**▣ یافته‌های تصویربرداری:** تشخیص به کمک روش‌های Noninvasive زیر صورت می‌گیرد:

۱- **سونوگرافی داپلر:** کاهش یا فقدان جریان خون ورید کبدی را نشان می‌دهد.

۲- **CT-Scan:** کاهش و فقدان پر شدن ماده کنتراست در ورید کبدی و هیپرتروفی لوب Caudate (دم‌دار) کبد را نشان می‌دهد.

۳- **آنژیوگرافی**

**توجه:** در مواردی که نتایج یافته‌های تصویربرداری Noninvasive غیرقطعی باشد، **ونوگرافی کبد** اندیکاسیون دارد. در این روش الگوی پرده عنکبوتی **(Spider Web)** مشاهده می‌شود.

**توجه:** در بیوپسی کبد ممکن است نمای **Nutmeg liver** دیده شود.

**▣ درمان:** درمان در هر شخص به صورت جداگانه انجام می‌شود و به نحوه و شدت علایم و اتیولوژی وابسته است. انواع روش‌های درمانی عبارتند از:

۱- درمان حمایتی شامل **محدودیت سدیم رژیم غذایی و استفاده از دیورتیک**، موجب کاهش ادم و آسیت می‌شود.

۲- در سندرم بودکیاری مزمن، مصرف **ضد انعقاد درازمدت** اندیکاسیون دارد.

۳- بیمارانی که مبتلا به نوع **حاد** هستند از **ترومبولیز با ضد انعقادها** بیشترین سود را می‌برند.

۴- **پیوند کبد** بهترین اقدام در مبتلایان به **سیروز** است. پس از پیوند باید **درمان ضد انعقادی درازمدت** تجویز شود.

---

**مثال:** خانم ۳۵ ساله‌ای با **درد ربع فوقانی شکم به صورت پیشرونده از دو روز پیش مراجعه کرده است. سابقه بیماری خاصی را در گذشته ذکر نمی‌کند ولی در ۱۰ سال گذشته از OCP استفاده کرده است. در معاینه بالینی تب ندارد ولی مختصر زردی صلبیه، دردناکی فوقانی شکم و وجود آسیت مشهود است. سونوگرافی، بزرگی کبد و تورم جدار کیسه صفرا بدون وجود سنگ واضح را نشان می‌دهد. آزمایشات کبدی به شرح زیر است:**

| | | |
|---|---|---|
| AST= 170 | ALT= 225 | Alb= 3.9g% |
| Glob= 2.5g% | T.B= 3.1mg% | D.B= 3.2mg% |
| ALK.pho= 356 | PT= 15 | |

**محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟**

*(پذیرش دستیار فوق تخصص گوارش - بهمن ۹۳)*

الف) هپاتیت ویروسی

ب) هپاتیت اتوایمیون

ج) سندرم بودکیاری

د) کله‌سیستیت با احتمال پارگی کیسه صفرا

الف ب ج د

## پیوند کبد

**▣ امتیاز MELD:** امتیاز MELD براساس معیارهای زیر محاسبه می‌شود:

۱- کراتی‌نین سرم

۲- PT (INR)

۳- میزان بیلی‌روبین

امتیاز MELD بین ۶ تا ۴۰ می‌باشد. در امتیاز ۱۵، **پیوند کبد برای بیمار در نظر گرفته می‌شود. در امتیاز ۲۰، پیوند کبد برای بیمار انجام می‌شود.**

**▣ پیش‌آگهی:** پیوند کبد **یک روش** بسیار موفق در بیماران مبتلا به **بیماری کبدی پیشرونده، پیشرفته و غیرقابل درمان** می‌باشد. استفاده از **سیکلوسپورین و تاکرولیموس** جهت سرکوب ایمنی موجب نتایج عالی پیوند کبد می‌شوند.

**▣ اندیکاسیون‌های پیوند کبد: بیماری مزمن کبدی ناشی از هپاتیت C** شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد است. سایر اندیکاسیون‌ها عبارتند از: **سیروز ناشی از بیماری کبد الکلی، کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، هپاتیت اتوایمیون، سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکلروزان.**

**نکته‌ای بسیار مهم: بیماران مبتلا به هپاتیت B** در صورتی جهت پیوند کبد کاندید می‌شوند که بتوانند **ایمونوگلوبولین هپاتیت B** یا **آنالوگ‌های نوکلئوزیدی** را دریافت نمایند تا از عود پیشگیری شود.

**نکته:** پیوند کبد در بیماران مبتلا به **نارسایی حاد کبدی با نتایج عالی** همراه است.

**نکته:** پیوند کبد در **بیماری کبدی - صفراوی بدخیم** به دلیل عود، موفقیت کمتری دارد.



**یادم باشد که:**

۱- خونریزی ناشی از واریس در جریان سیروز بیشتر به علت **پارگی واریس‌های بزرگ مری** می‌باشد.

۲- اقداماتی که برای **پیشگیری از واریس مری** انجام می‌شود، عبارتند از:

**الف)** β- بلوکرهای غیرانتخابی مثل پروپرانولول، نادولول و کارودیلول

**ب)** باند لیگاسیون آندوسکوپیک دوره‌ای (EBL) در کسانی که β- بلوکرها برای آنها کنتراندیکه است.

۳- درمان **خونریزی ناشی از واریس‌مری** به قرار زیر است:

**الف)** Stable کردن بیمار (راه هوایی، تنفس و گردش خون)

**ب)** درمان دارویی و آندوسکوپیک توام: تجویز اوکتروتاید قبل از آندوسکوپی و سپس Endoscopic Band Ligation (EBL)

**ج)** آنتی‌بیوتیک وریدی

**د)** در صورت وجود خونریزی فعال، کارگذاری TIPS

**ه)** تزریق خون جهت ایجاد هموگلوبین ۷-۸ gr/dl

۴- اولین اقدام در برخورد با آسیت، **پاراسنتز مایع شکم** است. سپس باید **گرادیان آلبومین سرم- آسیت** (SAAG) را از فرمول زیر محاسبه نمود:

SAAG = غلظت آلبومین سرم - غلظت آلبومین آسیت

۵- اگر گرادیان آلبومین سرم – آسیت کمتر از ۱/۱ باشد، علل آسیت عبارتند از: کارسینوماتوز صفاقی، سل پریتوئن، بیماری پانکراس و مجاری صفراوی و سندرم نفروتیک

۶- اگر گرادیان آلبومین سرم – آسیت بیشتر از ۱/۱ باشد، علل آسیت عبارتند از: سیروز، هپاتیت الکلی، احتقان مزمن کبد، نارسایی قلب راست، سندرم بودکیاری، پریکاردیت فشارنده، متاستازهای وسیع کبدی، میگزدم و آسیت Mixed

۷- درمان آسیت با SAAG بالاتر از ۱/۱ که نشان‌دهنده هیپرتانسیون پورت می‌باشد، شامل محدودیت نمک (کمتر از ۲ گرم در روز) و تجویز اسپیرونولاکتون و فورسماید است. هنگامی که سدیم سرم کمتر از ۱۲۵-۱۲۰ mEq/L است، محدودیت مصرف آب به کار برده می‌شود.

۸- درمان اصلی آسیت مقاوم (آسیتی که به اسپیرونولاکتون ۴۰۰mg در روز و فورسماید ۱۶۰mg در روز مقاوم است)، پاراسنتز مکرر حجم زیادی از آسیت و افزایش حجم کلوئیدها با تجویز آلبومین (تجویز ۶ تا ۸ گرم آلبومین به ازای هر لیتر مایع پاراسنتز شده) می‌باشد.

۹- پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی با تب، درد شکمی و نشانه‌های تحریک پریتوئن تظاهر می‌یابد. در صورت شک اولین اقدام پاراسنتز تشخیصی است. اگر بیشتر از ۲۵۰cells/mm³ لکوسیت PMN در مایع آسیت وجود داشت این بیماری مطرح می‌شود و سریعاً درمان آنتی‌بیوتیکی تجربی (سفوتاکسیم یا فلوروکینولون‌ها) باید آغاز شود. در هر بیمار مبتلا به آسیت سیروتیک که از نظر بالینی رو به وخامت است، باید جهت Rule out پریتونیت باکتریال خودبه‌خودی، پاراسنتز تشخیصی انجام شود.

۱۱- معیارهای اصلی تشخیصی سندرم هپاتورنال عبارتند از: سیروز همراه با آسیت، کراتی‌نین بیشتر از ۱/۵، عدم بهبود سطح کراتی‌نین بعد از حداقل ۲ روز قطع دیورتیک و افزایش حجم آلبومین، فقدان شوک و عدم مصرف داروهای نفروتوکسیک. ترلی پرسین، آلبومین، اکتروتاید و میدودرین در درمان این سندرم به کار می‌روند.

۱۲- اکوکاردیوگرافی با سالین بهترین روش تشخیص سندرم هپاتوپولمونری است.

۱۳- یکی از تظاهرات آزمایشگاهی مهم در کارسینوم هپاتوسلولر کبدی، افزایش α-FP سرم به بیش از ۴۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر است.

۱۴- بیماری‌های میلوپرولیفراتیو مثل پلی‌سیتمی ورا و ترومبوسیتوز اسنشیال از علل مهم ترومبوز ورید پورت هستند.

۱۵- حاملگی و مصرف OCP از علل مهم سندرم بودکیاری هستند.

۱۶- بیماری مزمن کبدی ناشی از هپاتیت C، شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد است.

۱۷- آمونیاک نقش مهمی در ایجاد آنسفالوپاتی کبدی دارد، اما میزان آمونیاک وریدی ارتباط ناچیزی با وجود یا درجه آنسفالوپاتی کبدی دارد.

یادداشت



## نکات مهم پاتولوژی رابینز

۱- شایع‌ترین علل سیروز عبارتند از: هپاتیت مزمن B و C، کبد چرب الکلی و غیرالکلی

۲- سه مشخصه اصلی سیروز عبارتند از:

الف) درگیری قسمت اعظم یا کل کبد

ب) تیغه‌های فیبروز پل‌زننده (Bridging Fibrous Septa)

ج) ندول‌های پارانشیمی

۳- در سیروز، کلاژن نوع I و III و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی (EMC) در فضای دیس رسوب می‌کنند. منبع اصلی کلاژن افزایش یافته در سیروز، سلول‌های ستاره‌ای اطراف سینوزوئیدها (سلول‌های Ito) هستند.

۴- عواملی که منجر به فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای (Stellate cell) یا همان سلول‌های Ito می‌شوند، عبارتند از: گونه‌های واکنش دهنده اکسیژن، فاکتورهای رشد، TNF و IL-1

۵- سلول‌های ستاره‌ای با ترشح TGF-β منجر به افزایش تولید کلاژن می‌شوند.

۶- در آسیت ناشی از سیروز، گرادیان آلبومین سرم- آسیت مساوی یا بیشتر از ۱/۱ است.

۷- در سندرم هپاتورنال، قدرت تغلیظ ادرار حفظ می‌شود، لذا ادرار هیپراسمولار فاقد پروتئین و همراه با سدیمان ادراری غیرطبیعی بوجود می‌آید که به طور شگفت‌آوری مقدار اندکی سدیم دارد (برخلاف ATN).

۸- شایع‌ترین نئوپلاسم‌های کبدی، کارسینوم‌های متاستاتیک از کولون، ریه و پستان هستند.

۹- شایع‌ترین نئوپلاسم اولیه کبد، کارسینوم سلول کبدی (HCC) است.

۱۰- شایع‌ترین تومور خوش‌خیم کبدی، همانژیوم کاورنوس است. قطر آنها کمتر از 2 cm است و دقیقاً زیر کپسول قرار دارند.

۱۱- کمپلکس Von Meyenburg یک ضایعه خوش‌خیم و شایع کبدی است که به نظر می‌رسد هامارتوم‌های مجاری صفراوی مادرزادی هستند. معمولاً منفرد و یا به تعداد اندک وجود دارند. از ساختارهایی شبیه مجاری صفراوی ساخته شده‌اند که توسط باندهای کلاژنی از هم تفکیک شده‌اند.

۱۲- آدنوم کبد یک تومور خوش‌خیم کبد است که اکثراً در زنانی که OCP مصرف می‌کنند رخ می‌دهد و با قطع OCP پسرفت می‌کند. این تومورها دارای حدود مشخصی می‌باشند ولی فاقد کپسول هستند. آدنوم‌های زیرکپسولی به‌ویژه در زمان بارداری (به علت تحریک استروژنی) ریسک پاره‌شدن دارند و ممکن است موجب خونریزی شکمی مرگ‌آور شوند. تبدیل به بدخیمی در آدنوم کبدی غیرشایع است اگرچه آدنوم‌های حاوی موتاسیون بتا-کاتنین در خطر ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولر هستند. آدنوم‌های حاوی موتاسیون بتا-کاتنین در مردان شایع‌تر هستند و با مصرف استروئیدهای آنابولیک و کبد چرب غیرالکلی مرتبط هستند.

۱۳- کارسینوم سلول کبدی (HCC) از نظر ماکروسکوپی به یکی از

اشکال زیر مشاهده می‌گردد:

**الف)** یک تومور تک کانونی و حجیم

**ب)** تومور چند کانونی به شکل ندول‌های با سایز گوناگون

**ج)** انفیلتراسیون منتشر

**۱۴-** کارسینوم سلول کبدی (HCC) دارای مشخصات زیر است:

**الف)** تمایل شدیدی جهت **تهاجم به عروق** دارد.

**ب)** استرومای اندکی دارد.

**ج)** در تومورهایی که **تمایز بهتری دارند**، ممکن است در داخل سیتوپلاسم سلول‌ها و در کانالیکول‌های کاذب بین سلول‌ها، **گلبول‌های** صفرا مشاهده گردد.

**د)** ممکن است در داخل سیتوپلاسم سلول‌های توموری **انکلوزیون‌های هیالینی شبیه به اجسام مالوری** دیده شود.

**۱۵-** **کارسینوم فیبرولاملار کبد** یک نوع HCC است که در **جوانان بین ۴۰-۲۰ سال** با **بروز یکسان در پسر و دختر** روی می‌دهد. کارسینوم فیبرولاملار با **سیروز و سایر ریسک فاکتورها همراهی ندارد**. یک **تومور منفرد با باندهای فیبرو** می‌باشد که شبیه **هیپرپلازی ندولی کانونی (FNH)** می‌باشد. کارسینوم فیبرولاملار پیش‌آگهی **بهتری** دارد.

**یادداشت**

